

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Prof., Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil.
Karin Hartmann

**Validierung neuer portabler Blutglukosemessgeräte für den
Einsatz bei Katzen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von Sylvia Gabriele Geist
aus Stuttgart

München 2014

**Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Sven Reese

Tag der Promotion: 8. Februar 2014

*All meinen Lieben, die mich auf meinem Weg begleiten –
allen voran meinen Eltern und Schwestern*

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	2
1.	Bedeutung der Glukosemessung	2
1.1.	Hypoglykämie	3
1.2.	Hyperglykämie	4
2.	Technische Möglichkeiten der Blutglukosemessung.....	5
2.1.	Goldstandardmessung	7
2.2.	Portable Blutglukosemessgeräte	8
2.2.1.	Anwendung bei Katzen	11
2.2.2.	Validierung portabler Blutglukosemessgeräte	13
2.2.2.1.	Validierte humanmedizinische Blutglukosemessgeräte	17
2.2.2.2.	Validierte veterinärmedizinische Blutglukosemessgeräte	32
III.	MATERIAL UND METHODEN	36
1.	Material	36
1.1.	Patientengut	36
1.2.	Referenzmethode	36
1.3.	Portable Blutglukosemessgeräte	38
2.	Methoden.....	43
2.1.	Probensammlung	43
2.1.1.	Gewinnung venöser Blutproben.....	43
2.1.2.	Gewinnung kapillärer Blutproben	44
2.2.	Probenuntersuchung	45
2.2.1.	Messung der Blutglukosekonzentration	45
2.2.1.1.	Referenzmethode	45
2.2.1.2.	Portable Blutglukosemessgeräte	46
2.2.1.2.1.	Kontrolle der Blutglukosemessgeräte und Blutglukosemessstreifen	47
2.2.1.2.2.	Einfluss von Ethylendiamintetraacetat und Lithium-Heparin.....	48
2.2.1.2.3.	Einfluss der Glukosekonzentration	48
2.2.1.2.4.	Einfluss des Hämatokrits.....	48
2.2.1.2.5.	Einfluss von Serumchemieparametern.....	49
2.2.2.	Ausschluss von Proben.....	49

2.3.	Statistische Auswertung	49
2.3.1.	Auswertung und grafische Darstellung	50
2.3.2.	Beurteilung nach ISO-Norm 15197:2013	52
IV.	ERGEBNISSE	54
1.	Validierung der portablen Blutglukosemessgeräte	54
1.1.	Referenzmethode	54
1.2.	Portable Blutglukosemessgeräte	54
1.2.1.	GlucoMen [®] LX Plus	55
1.2.1.1.	Messung aus Vollblut	55
1.2.1.1.1.	Einfluss von Antikoagulanzen	57
1.2.1.1.2.	Einfluss von Laborparametern	63
1.2.1.2.	Messung aus Kapillarblut	64
1.2.2.	Bionano [®]	67
1.2.2.1.	Einfluss von Antikoagulanzen	69
1.2.2.2.	Einfluss von Laborparametern	76
1.2.3.	Precision Xceed	77
1.2.3.1.	Einfluss von Antikoagulanzen	79
1.2.3.2.	Einfluss von Laborparametern	85
1.2.4.	Gluco Calea	86
1.2.4.1.	Einfluss von Antikoagulanzen	88
1.2.4.2.	Einfluss von Laborparametern	95
1.3.	Beurteilung nach ISO-Norm 15197:2013	96
2.	Vergleichende Darstellung	99
2.1.	Vergleich der Richtigkeit und der Präzision	99
2.2.	Vergleich des Einflusses von Laborparametern	100
V.	DISKUSSION	102
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	113
VII.	SUMMARY	115
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	117
IX.	DANKSAGUNG	128

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Maßangaben:

°C	Grad Celsius
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mmol/l	Millimol pro Liter
mmol/l/h	Millimol pro Liter pro Stunde
µl	Mikroliter

Sonderzeichen:

®	registered Trademark (registrierte Warenmarke)
™	unregistered Trademark (unregistrierte Warenmarke)

Abkürzungen:

ADA	American Diabetes Association
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CV	coefficient of variation (Variationskoeffizient)
D. m.	Diabetes mellitus
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EG	Europäische Gemeinschaft
EGA	Error-Grid-Analyse
EN	Europäische Norm
et al.	et alii (und andere)
FAD	Flavin-Adenin-Dinukleotid
FADH ₂	Dihydroflavin-Adenin-Dinukleotid

FDA	Food and Drug Administration
Glukosekonz.	Glukosekonzentration
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Handelsges. m. b. H.	Handelsgesellschaft mit beschränkter Haftung
Hkt	Hämatokrit
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
ISO	International Organization for Standardisation
k. A.	keine Angabe
Li-Heparin	Lithium-Heparin
Ltd.	Limited (Aktiengesellschaft im englischen Sprachraum)
n	Probenanzahl
Na-Fluorid	Natrium-Fluorid
NADP	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NADPH	reduziertes Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
nm	Nanometer
n. s.	nicht signifikant
PBMG	portables Blutglukosemessgerät/ portable Blutglukosemessgeräte
Ref	Referenzmethode
rel	relative
s.	signifikant
SD	standard deviation (Standardabweichung)
V.	Vena
z. B.	zum Beispiel

I. EINLEITUNG

Die Feststellung von Veränderungen der Blutglukosekonzentration ist ein essentieller Bestandteil der medizinischen Versorgung von Katzen (COHN et al., 2000; REUSCH et al., 2001). Zur schnellen Bestimmung der Blutglukosekonzentration hat sich der Einsatz von portablen Blutglukosemessgeräten (PBMG) im human- und veterinärmedizinischen Bereich etabliert (JOSEPH et al., 1987; VAN DE MAELE et al., 2005; SACKS et al., 2011). Diese Geräte bieten diverse Vorteile gegenüber Labormessgeräten, darunter vor allem die Möglichkeit die Blutglukosekonzentration aus geringen Blutmengen zu bestimmen, sofortige Ergebnisse zu erhalten und die Messung im Rahmen der Therapie des Diabetes mellitus (D. m.) in Form des Heimmonitoring durchzuführen (WESS & REUSCH, 2000b; CASELLA et al., 2002). Zur Glukosemessung bei Katzen werden bislang hauptsächlich humanmedizinische PBMG eingesetzt (ROOMP & RAND, 2009). Inzwischen sind auch spezielle PBMG für den Einsatz bei Katzen erhältlich (ZINI et al., 2009; HAFNER et al., 2012).

Die häufigste Schwierigkeit bei der Anwendung von PBMG bei Katzen stellt die Generierung eines für die Messung ausreichend großen Blutropfens dar (CASELLA et al., 2005). In den letzten Jahren wurden viele PBMG entwickelt und vermarktet, die schneller messen und ein geringeres Probenvolumen benötigen als ältere Geräte (WESS & REUSCH, 2000a; ZEUGSWETTER et al., 2007). Dies erleichtert die Anwendung von PBMG bei Katzen (ZEUGSWETTER et al., 2007). In human- und veterinärmedizinischen Studien zur Validierung von PBMG wurden diverse Faktoren beschrieben, die signifikanten Einfluss auf die Richtigkeit der Messergebnisse von PBMG haben können (TANG et al., 2000b; WESS & REUSCH, 2000b, 2000a; TANG et al., 2001). Ziel dieser Studie war es daher, drei neuere humanmedizinische und ein kürzlich in den Markt eingeführtes veterinärmedizinisches PBMG für ihren Einsatz zur Blutglukosemessung bei Katzen unter Berücksichtigung möglicher Interferenzen zu validieren.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Bedeutung der Glukosemessung

Glukose ist der häufigste Kohlenwasserstoff im Blutkreislauf von Säugetieren und dient, außer bei länger andauernder Anorexie, als hauptsächlicher Energielieferant für periphere Gewebe (BURRIN & PRICE, 1985). Die Konzentration der Blutglukose ist einer der am häufigsten bestimmten Blutparameter in der Human- und Kleintiermedizin (BURRIN & PRICE, 1985; WESS & REUSCH, 2000a). Die Messung der Blutglukosekonzentration dient der Feststellung von Hyper- und Hypoglykämien, die beide durch unterschiedlichste Stoffwechselstörungen entstehen können (BURRIN & PRICE, 1985; WESS & REUSCH, 2000a). Erhöhte und erniedrigte Blutglukosekonzentrationen sind oft die Folge endokriner Erkrankungen (BURRIN & PRICE, 1985). Bei an D. m. erkrankten Tieren sind viele diagnostische und therapeutische Entscheidungen von der Höhe der Blutglukosekonzentration abhängig (COHN et al., 2000). Aufgrund der hohen Prävalenz von felinem D. m. wird bei Katzen daher sehr oft die Konzentration der Blutglukose bestimmt (DOBROMYLSKYJ & SPARKES, 2010).

Die Bestimmung der Blutglukosekonzentration wird nicht nur zur Diagnose des D. m. benötigt, sondern auch zur Erstellung von seriellen Messungen im Rahmen der Therapieüberwachung (BURRIN & PRICE, 1985). Serielle Glukosemessungen können zur Anpassung der Insulindosis genutzt werden und sind darüber hinaus auch erforderlich, um Hinweise auf das Vorliegen von insulinantagonistischen Begleiterkrankungen, wie z. B. Infektionen oder Akromegalie zu erhalten (REUSCH et al., 2001). Die mit solchen Erkrankungen einhergehende Insulinresistenz kann in vielen Fällen therapiert werden und sollte frühestmöglich festgestellt werden, um lebensbedrohliche Hypoglykämien durch die veränderte Insulinsensitivität zu vermeiden (REUSCH et al., 2001). Um eine gute Kontrolle der Glukosekonzentrationen eines diabetischen Tieres zu erreichen, sind die Auswahl einer adäquaten Messmethode und die Interpretation ihrer Ergebnisse entscheidend (BENNETT, 2002). Die Bedeutung einer präzisen Blutglukosemessung hat in den letzten 15 Jahren deutlich zugenommen (SCHROT et al., 2007).

1.1. Hypoglykämie

Der Zustand einer Hypoglykämie entsteht im Allgemeinen durch die reduzierte Produktion oder die erhöhte Verstoffwechslung von Glukose im Organismus (BURRIN & PRICE, 1985). Die erhöhte Metabolisierung von Glukose kann durch physiologische Zellen (zum Beispiel (z. B.) bei Hyperinsulinismus oder hochgradiger Polyzythämie) oder durch neoplastische Zellen (z. B. Insulinproduzierende Tumore, wie Insulinome, oder Leiomyosarkome) erfolgen (FELDMAN & NELSON, 2004). Die Bereitstellung von Glukose durch Glukoneogenese und Glykogenolyse kann durch angeborene und erworbene Hepatopathien, bei unzureichender Aufnahme der Substrate, die zur hepatischen Glukoneogenese benötigt werden oder bei Welpen reduziert sein (FELDMAN & NELSON, 2004). Ebenso kann eine Hypoglykämie durch einen Mangel an bestimmten Hormonen des Kohlenhydratmetabolismus (Wachstumshormon, Glukagon und Kortisol) oder bei Sepsis entstehen (FELDMAN & NELSON, 2004).

Das Vorliegen einer Hypoglykämie ist im Gegensatz zu akut erhöhten Blutglukosekonzentrationen lebensbedrohlich (MILLER, 1995). Hypoglykämien können asymptomatisch oder symptomatisch sein; bei Katzen tritt die asymptomatische Form häufiger auf (FELDMAN & NELSON, 2004). Asymptomatische Hypoglykämien werden typischerweise bei der Anfertigung einer sogenannten Blutglukosekurve im Rahmen der Therapie des feline D. m. festgestellt, da Hypoglykämien eine häufige Komplikation der Insulinbehandlung darstellen. Sie können bei diabetischen Katzen bei Erhöhungen der Insulindosis, nach Wegfall der Insulinresistenz bei Behandlung von Begleiterkrankungen, bei Überlagerung der Insulinwirkung bei zweimal täglicher Insulinapplikation, nach langer Anorexie und bei Erreichen einer Remission auftreten (FELDMAN & NELSON, 2004).

Symptomatische Hypoglykämien äußern sich durch Lethargie, Schwäche, Krämpfe, Ataxie und Koma (FELDMAN & NELSON, 2004). Da diese Symptome größtenteils sehr unspezifisch sind, ist die Bestimmung der Blutglukosekonzentration zur Bestätigung einer möglicherweise vorliegenden Hypoglykämie essentiell (SERVICE, 1995).

1.2. Hyperglykämie

Katzen reagieren auf Stress, Aufregung, Angst oder Aggression mit einer schnellen Freisetzung von Katecholaminen und sind daher anfällig für die Entwicklung einer sogenannten Stresshyperglykämie (OPITZ, 1990; RAND et al., 2002; FELDMAN & NELSON, 2004). Auch Erkrankungen stellen einen chronischen Stressfaktor für das Tier dar und können zu reduzierter Insulinsensitivität und Insulinantagonismus führen und damit eine Hyperglykämie verursachen (RAND et al., 2002). So können transient erhöhte Blutglukosekonzentrationen bei Katzen mit systemischen Entzündungen wie Harnwegserkrankungen, viralen und bakteriellen Infektionen, gastrointestinalen (v.a. Pankreatitis) und neurologischen Erkrankungen sowie bei Niereninsuffizienzen, Neoplasien (v.a. Pankreasneoplasie), Kardiomyopathien und chirurgischen Problemen festgestellt werden (OPITZ, 1990; LALUHA et al., 2004).

Hyperglykämien können bei Katzen auch iatrogen durch glukosehaltige Infusionen, Glukokortikoidgaben oder parenterale Ernährung bedingt sein. Desweiteren führt die Ausschüttung insulinantagonistischer Hormone bei Akromegalie zu erhöhten Blutglukosekonzentrationen. Der Typ I des D. m. führt durch eine verminderte Insulinsekretion zu einer Hyperglykämie. Der Typ II des D. m. hingegen führt durch erhöhte Insulinresistenz und dysfunktionale Betazellen zur Hyperglykämie (LIPPERT et al., 1993; NELSON, 2002; FELDMAN & NELSON, 2004).

Die verminderte Insulinsensitivität bei diabetischen Katzen ist durch Umwelt- und Genetik-assoziierte Faktoren bedingt (RAND et al., 2004). Besteht ein D. m. über einen längeren Zeitraum, sind Pankreatitis, Hepatolipidosen, Neuropathien, Retinopathien und Nephropathien mögliche Spätfolgen (MILLER, 1995). Zur Regulierung der Hyperglykämie einer an D. m. erkrankten Katze sind exogene Insulingaben notwendig. Um das Ansprechen des Tieres auf diese Therapie feststellen zu können und um die benötigte Insulindosis zu bestimmen, ist der Verlauf der Blutglukosekonzentration von großer Bedeutung (FLEEMAN & RAND, 2006).

2. Technische Möglichkeiten der Blutglukosemessung

Methoden zur Blutglukosemessung wurden bereits Ende des 19. Jahrhunderts beschrieben (BURRIN & PRICE, 1985). Blutglukose kann in Vollblut, Plasma oder Serum gemessen werden (HOLTKAMP et al., 1975; BURRIN & PRICE, 1985; SACKS et al., 2011). Derzeit werden drei unterschiedliche Gerätetypen zur Glukosemessung verwendet: PBMG, Blutgasmessgeräte und Analysesysteme zur Untersuchung von Blutplasma und -serum (WEBER & NEESER, 2010).

Das Ergebnis der Glukosemessung ist abhängig von der Probenart und der Messmethode (D'ORAZIO et al., 2005). Messungen der Blutglukosekonzentration können mittels chemischer oder enzymatischer Methoden durchgeführt werden (BURRIN & PRICE, 1985). Chemische Methoden wie der o-Toluidine-Test, haben sich als weniger spezifisch als enzymatische Methoden herausgestellt (PASSEY et al., 1977; BURRIN & PRICE, 1985). Zur Bestimmung der Glukosekonzentration werden daher in erster Linie die folgenden drei enzymatischen Methoden verwendet:

Bei der Glukoseoxidasemethode katalysiert das Enzym Glukoseoxidase die Oxidation von Glukose zu Glukonolakton und Wasserstoffperoxid. Im darauffolgenden Reaktionsschritt oxidiert Wasserstoffperoxid mittels einer Peroxidase ein reduziertes Chromogen (z. B. 4-Aminophenazon und sulfoniertes 2,4-Dichlorphenol) (TRINDER, 1969; BARHAM & TRINDER, 1972). Dies führt zur Bildung eines photometrisch messbaren Farbstoffes, dessen Intensität der Glukosekonzentration entspricht.

Die zweite Methode zur Messung der Glukosekonzentration ist die Hexokinase-Methode, bei der Glukose enzymatisch durch Hexokinase und Adenosintriphosphat zu Glukose-6-Phosphat phosphoryliert wird. Dieses Produkt reagiert, katalysiert durch die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, mit Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADP). Dabei entstehen 6-Phosphoglukonat und reduziertes Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADPH). Die am Endpunkt der Reaktion messbare Menge an NADPH und deren optische Extinktion sind proportional zur Glukosekonzentration.

Bei der dritten Methode, der Glukosedehydrogenasemethode katalysiert das Enzym Glukosedehydrogenase die Oxidation von Glukose zu Glukonolakton. Durch die Übertragung des dabei frei werdenden Wasserstoffions auf

Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid entsteht NADPH. Vergleichbar zur Hexokinase-Methode ist die optische Extinktion bei 340 nm proportional zur Glukosekonzentration (BURRIN & PRICE, 1985; WEBER & NEESER, 2010).

Enzymatische Messmethoden liefern Ergebnisse in kurzer Zeit, sind einfach anzuwenden, kostengünstig, akkurat und hochspezifisch (BURRIN & PRICE, 1985). Bei Verwendung enzymatischer Messmethoden und hochentwickelter Messgeräte liegt der Variationskoeffizient bei 1 – 3 % (LINK et al., 1997; GAMBINO et al., 2009; ZINI et al., 2009; DOBROMYLSKYJ & SPARKES, 2010; SACKS et al., 2011).

Bei unterschiedlichem Probenmaterial kann es zu abweichenden Glukosemessungen kommen, was zum Teil durch den unterschiedlichen Wassergehalt der Proben erklärt werden kann. Dies beruht unter anderem auf der freien Verteilung von Glukose im Plasma und in den Erythrozyten durch Diffusion. Die Molalität von Glukose im Plasma entspricht zwar der Molalität in den Erythrozyten, aber die messbare Konzentration der Glukose im Plasma ist höher als diejenige in den Erythrozyten. Daher stimmen die Glukosekonzentrationen, die aus Plasma bestimmt werden, nicht mit den in Vollblut gemessenen Konzentrationen überein. Die Molalität von Glukose entspricht ihrer Aktivität und ist damit entscheidend für physiologische chemische Prozesse. Da der Wassergehalt im Plasma weniger stark variiert und sich nicht, wie im Vollblut, in Abhängigkeit vom Hämatokrit (Hkt) verändert, stimmt die Konzentration der Glukose im Plasma eher mit der Glukoseaktivität und damit dem physiologisch relevanten Glukosegehalt überein als im Vollblut (WIENER, 1995; D'ORAZIO et al., 2005). Der Wassergehalt des Plasmas kann hingegen durch die Menge an Lipiden beeinflusst sein und so bei Hyperlipidämie zur Messung niedrigerer Glukosekonzentrationen führen (D'ORAZIO et al., 2005).

Neben dem Wassergehalt der Probe ist bei der Beurteilung der Glukosemessung der Einfluss präanalytischer Faktoren zu beachten. Nach der Blutentnahme sinkt die Glukosekonzentration durch Glykolyse in den Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten (BURRIN & PRICE, 1985; GAMBINO et al., 2009). Christopher und O'Neill (2000) konnten bei Katzen eine Reduktion der Glukosekonzentration um 0,8 mmol/l/h in bei 25 °C gelagerten Serumproben feststellen, obwohl feline Erythrozyten eine niedrigere Glukoseumsatzrate haben als humane (HARVEY & KANEKO, 1976; CHRISTOPHER & O'NEILL, 2000). Dies entspricht einer

Reduktion der Glukosekonzentration um 15 % innerhalb der ersten Stunde nach Probenentnahme. In den darauffolgenden Stunden sank die Glukosekonzentration konstant um 10 % pro Stunde ab. Dies ist mit der Glukoseabbaurate in humanen Proben vergleichbar (CHRISTOPHER & O'NEILL, 2000; GAMBINO et al., 2009). Präanalytische Veränderungen der Glukosekonzentration könnten bei Katzen, die an den häufigen Endokrinopathien D. m. oder Hyperthyreose erkrankt sind, auch durch den daraus resultierenden gestörten Glukosemetabolismus verursacht sein. Dieses Phänomen wurde bereits bei Ratten und Menschen beschrieben und Ergebnisse einer Studie von Christopher und O'Neill (2000) lassen vermuten, dass Katzen mit Hyperthyreose oder D. m. eine gesteigerte Glykolyserate der Erythrozyten aufweisen. Die Reduktion der Glukosekonzentration in Blutproben ist ein ernst zu nehmendes und häufig unterschätztes Problem, und der präanalytische Glukoseabbau innerhalb der ersten zwei Stunden nach Probenentnahme ist vermutlich eine wichtige Fehlerquelle (BRUNS & KNOWLER, 2009).

Die meisten veterinärmedizinischen klinischen Labore empfehlen die Verwendung von Serum oder heparinisiertem Plasma zur Bestimmung der Blutchemieparameter. Die Messung der Parameter aus Serum wird bevorzugt, weil dabei kein Antikoagulans zugegeben wird, das die Messung beeinflussen könnte (CERÓN et al., 2004). Entgegen den Empfehlungen werden oft auch Proben mit Ethylendiamintetraacetat (EDTA), Natriumfluorid (Na-Fluorid) oder Natriumcitrat eingesendet (CERÓN et al., 2004), da die Untersuchung von antikoaguliertem Vollblut den Vorteil bietet, dass die Blutbestandteile nicht getrennt werden müssen. Dies erspart Zeit und die Notwendigkeit einer Zentrifuge (WIENER, 1995). Da es in der Praxis nicht immer möglich ist, bei Bedarf erneut Proben anderer Art abzunehmen, ist es von Bedeutung zu wissen, wie Antikoagulanzen die Glukosemessung beeinflussen können (WESS & REUSCH, 2000c; CERÓN et al., 2004).

2.1. Goldstandardmessung

Im Jahr 1972 begann die „American Association for Clinical Chemistry“ eine Referenzmethode für die Messung der Glukosekonzentration in Körperflüssigkeiten zu entwickeln. Zahlreiche Untersuchungen wurden zur Vergleichbarkeit der Glukosebestimmung aus Serum mit verschiedenen Messgeräten durchgeführt. Der Einfluss möglicher Messinterferenzen wurde

untersucht (GOCHMAN et al., 1975). Bei jeder der oben beschriebenen Messmethoden kann es zu Abweichungen vom tatsächlichen Glukosegehalt kommen. Dies entsteht zum einen aufgrund technologischer Limitationen der Geräte, zum anderen durch Substanzen, die mit der Glukosemessung interferieren (z. B. bestimmte Medikamente). Die Bestimmung der Blutglukosekonzentration mittels Hexokinase-Methode ist am wenigsten anfällig für analytische Interferenzen (PELLETIER & ARRATOON, 1987).

Aufgrund der kombinierten Spezifität der Enzyme Hexokinase und Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase in der Reaktion der Hexokinase-Methode und aufgrund der Präzision der Hexokinase-Methode wurde diese Messmethode von der amerikanischen „Food and Drug Administration“ (FDA) zur Referenzmethode für Glukosemessungen erklärt (PASSEY et al., 1977; BURRIN & PRICE, 1985). Die Hexokinase-Methode kann zur Messung der Glukosekonzentration in Urin, Plasma, Serum, Zerebrospinalflüssigkeit, Kapillarblut und deproteinisiertem Blutextrakt eingesetzt werden (BURRIN & PRICE, 1985).

Die Anforderungen an den Standard von Labormessgeräten richten sich nach den Normen der „International Organization for Standardization“ (ISO) und darüber hinaus nach den Empfehlungen der „International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine“ (IFCC), des „Clinical and Laboratory Standards Institute“ (CLSI) und in Deutschland des „Referenzinstituts für Bioanalytik“, welches das deutsche Pendant zum „College of American Pathologists“ in Amerika darstellt (WEBER & NEESER, 2010). Die Messgeräte, die mittels Referenzmethode messen, werden mit standardisierten Glukoselösungen vom Hersteller kalibriert (WIENER, 1995). Die Präzision und Richtigkeit der Geräte werden durch Vergleichsmessungen untersucht und dienen oft als Referenzwerte zur Beurteilung der Präzision und Richtigkeit von PBMG (WEBER & NEESER, 2010).

2.2. Portable Blutglukosemessgeräte

PBMG weisen eine Vielzahl an Vorteilen gegenüber Labormessgeräten auf. Es sind kleine, tragbare Geräte, die einfach zu bedienen sind und zur unmittelbaren und kostengünstigen Bestimmung der Blutglukosekonzentration aus geringen Blutmengen eingesetzt werden können (MILLER, 1995; LINK et al., 1997; COHN et al., 2000). Die Messung aus Kapillarblut stellt die einfachste und

komfortabelste Möglichkeit zur Bestimmung der Blutglukosekonzentration dar (STAHL et al., 2002). PBMG werden seit den 70iger Jahren des letzten Jahrhunderts zur kapillären Glukosebestimmung eingesetzt (BURRIN & PRICE, 1985) und finden Anwendung in unterschiedlichen medizinischen Bereichen (SACKS et al., 2011).

Zur Messung der Glukose mittels PBMG werden Glukosemessstreifen und ein Tropfen Blut benötigt (MILLER, 1995). Der Vollbluttropfen wird in Kontakt zum jeweiligen Messstreifen gebracht und mittels Kapillarkraft auf den Messstreifen gesogen (WIENER, 1995; WESS & REUSCH, 2000b). Manche Messstreifen haben poröse Membranen mit bestimmter Porengröße, durch die die Erythrozyten in der Blutprobe abgetrennt werden und das Plasma auf die Reaktionszone gelangt. In diesem Fall wird aus dem resultierenden Plasma mittels enzymatischer Methoden die Glukosekonzentration bestimmt (WIENER, 1995; SACKS et al., 2011). PBMG geben die gemessene Glukosekonzentration in mmol/l oder mg/dl an, wobei der Konversionsfaktor zwischen beiden Konzentrationsangaben 18,02 beträgt (FRECKMANN et al., 2012). Der mögliche Messbereich liegt, laut Herstellerangaben, zwischen 0 und 33,3 mmol/l (0 – 600 mg/dl) (SACKS et al., 2011).

Die Glukosemessung der PBMG mittels enzymatischer Methoden kann amperometrisch (elektrochemisch) oder photometrisch erfolgen (WIENER, 1995; TANG et al., 2001; SACKS et al., 2011). Nahezu alle PBMG verwenden Messstreifen, die Glukoseoxidase oder Glukosedehydrogenase enthalten (SACKS et al., 2011). Bei der amperometrischen Glukosemessung mit Teststreifen, die Glukosedehydrogenase enthalten, katalysiert dieses Enzym die Reaktion von Glukose zu Glukonsäure. Durch Reduktion und darauffolgender Oxidation einer Eisenverbindung werden Elektronen frei, die einen elektrischen Strom erzeugen, der vom PBMG gemessen wird. Dieser ist proportional zur Glukosekonzentration in der Blutprobe (TANG et al., 2001). Wird amperometrisch mit Glukoseoxidase gemessen, oxidiert das Enzym Glukoseoxidase Glukose zu Glukonsäure und reduziert Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD) zu Dihydroflavin-Adenin-Dinukleotid (FADH₂). Durch die Oxidation einer Eisenverbindung entsteht wie bei der Glukosedehydrogenasemethode ein elektrischer Strom. In einer zweiten Reaktion konkurriert Sauerstoff mit der Eisenverbindung. In dieser Reaktion wird Sauerstoff zu Wasserstoffperoxid reduziert. Dabei werden keine Elektronen frei

und somit auch kein elektrischer Strom messbar (WESS & REUSCH, 2000b; TANG et al., 2001). Bei der photometrischen Glukosemessung mittels Glukoseoxidasemethode wird, wie bei der amperometrischen Glukoseoxidase-reaktion beschrieben, Glukose zu Glukonsäure oxidiert, während FAD reduziert wird. Im zweiten Schritt wird Sauerstoff zu Wasserstoffperoxid reduziert, das wiederum einen Farbstoff oxidiert. Die Intensität des dabei entstehenden Produkts wird optisch gemessen und ist proportional zur Glukosekonzentration der Probe (TANG et al., 2001).

Werden kapilläre Glukosemessungen mittels PBMG mit venösen Messungen durch Laborgeräte verglichen, kann aufgrund des unterschiedlichen Probenmaterials und unterschiedlicher enzymatischer Messmethoden von abweichenden Glukosewerten ausgegangen werden (MILLER, 1995). So begünstigt z. B. ein höherer Sauerstoffpartialdruck einer Blutprobe bei amperometrischer Glukoseoxidasemessung die beschriebene Reaktion von Sauerstoff und FADH_2 (WESS & REUSCH, 2000b). Höhere Sauerstoffpartialdrücke liegen im Vergleich zu venösem Blut in Kapillarblut vor, daher ist der messbare Strom in kapillären Blutproben geringer, und es werden entsprechend niedrigere Glukosewerte angezeigt (WIENER, 1991; WESS & REUSCH, 2000b; TANG et al., 2001). Ebenso werden niedrigere Glukosewerte gemessen, wenn die Plasmadiffusion auf den Messstreifen und damit der Sauerstofftransport durch erhöhte Viskosität der Blutprobe, z. B. bei Hyperglykämie, Veränderungen des Hkt oder der Triglyzeridkonzentration, reduziert ist (TANG et al., 2000a; TANG et al., 2001). Erhöhte Blutglukosekonzentrationen können bei manchen PBMG desweiteren zu ungenauen Messergebnissen in Abhängigkeit vom jeweiligen pH-Wert der Blutprobe führen, wobei erniedrigte pH-Werte niedrigere Glukosemesswerte und höhere pH-Werte höhere Messungen im Vergleich zur Bestimmung der Konzentration mittels Referenzmethode ergeben (TANG et al., 2000a).

Neben der Messmethode, dem pH-Wert und der Glukosekonzentration der Blutprobe, treten Messungenauigkeiten bei verschiedenen PBMG aus diversen anderen Gründen auf (MILLER, 1995; WALSH et al., 2012). Hierzu zählen größere Höhenlagen, Umgebungstemperatur und Luftfeuchtigkeit (FINK et al., 2002) sowie die Konzentration an Triglyzeriden im Blut (TANG et al., 2000b). Desweiteren haben Dehydratation und schwerwiegende Infektionen Einfluss auf

die Glukosemessung mittels PBMG, da es durch Kreislaufzentralisation zu Unterschieden der zentralvenösen und kapillären Glukosekonzentration kommen kann (MILLER, 1995; STAHL & BRANDSLUND, 2003). Falsch oder zu lange gelagerte Messstreifen können die Messergebnisse von PBMG ebenfalls verfälschen (MILLER, 1995).

Ein weiterer Parameter, der die Messung der meisten PBMG signifikant beeinflusst, ist der Hkt der Blutprobe (WIENER, 1991; TANG et al., 2000b). Der Mechanismus dieser Interferenz konnte bisher noch nicht vollständig geklärt werden (DAVES et al., 2011). Es wird vermutet, dass bei höherem Hkt durch die veränderte Viskosität und damit reduzierte Fließgeschwindigkeit des Plasmas auf dem Messstreifen falsch-niedrige Glukosewerte gemessen werden (WIENER, 1991; TANG et al., 2000b). Im Umkehrschluss ergeben sich bei gesteigerter Diffusionsrate durch niedrigen Hkt der Blutprobe falsch hohe Glukosekonzentrationen (DEVREESE & LEROUX-ROELS, 1993). Wie bereits beim Einfluss des pH-Wertes auf Messergebnisse von PBMG beschrieben, sind auch die Auswirkungen des Hkt von der Glukosekonzentration der Probe abhängig (TANG et al., 2000b; DAVES et al., 2011). Die Beeinflussung der Glukosemessung durch den Hkt ist bei manchen PBMG sehr heterogen. Dies macht eine Vorhersage von Messabweichungen nahezu unmöglich und kann zu klinisch relevanten Fehlentscheidungen führen (TANG et al., 2000b; DAVES et al., 2011). Die Richtigkeit und Präzision der Glukosemessung mit PBMG ist möglicherweise geringer als die der Messung mit Blutglukoseanalysegeräten in Zentrallaboren, jedoch wiegen die vielen möglichen präanalytischen Fehler aufgrund der Instabilität der Glukose nach der Blutprobenentnahme diesen Nachteil auf (STAHL et al., 2002; COLAGIURI et al., 2003; WEBER & NEESER, 2010).

2.2.1. Anwendung bei Katzen

PBMG werden seit mehr als zehn Jahren zur Bestimmung der Blutglukosekonzentration bei Katzen eingesetzt (WESS & REUSCH, 2000b; VAN DE MAELE et al., 2005). Ihre Bedeutung bei der Langzeitbetreuung von diabetischen Katzen durch deren Besitzer im Rahmen des Heimmonitorings hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen (VAN DE MAELE et al., 2005). PBMG werden auch routinemäßig im Rahmen präoperativer Blutuntersuchungen und bei Intensivpatienten eingesetzt. So kann beispielsweise bei krampfenden Tieren in

kurzer Zeit auf das Vorliegen einer Hypoglykämie untersucht werden (DOBROMYLSKYJ & SPARKES, 2010). Die schnelle Ermittlung hypo- und hyperglykämischer Zustände mittels akkurater PBMG macht diese zu einem wichtigen Werkzeug für die veterinärmedizinische Praxis (JOSEPH et al., 1987). Daher ist es essentiell, dass PBMG über den ganzen Bereich möglicher Blutglukosekonzentrationen präzise messen (DOBROMYLSKYJ & SPARKES, 2010).

Beim Menschen wird inzwischen in vielen Kliniken zur Messung der Blutglukosekonzentration routinemäßig am Ohrläppchen Kapillarblut entnommen, da es hygienischer und für den Patienten angenehmer ist als an der Fingerspitze (STAHL & BRANDSLUND, 2003). Es konnte allerdings festgestellt werden, dass die Gewinnung einer ausreichenden Blutmenge aus dieser weniger sensiblen Region schwieriger ist als aus der Fingerspitze (YUM & ROE, 1999). Bei Katzen stellt die Punktion des Ohres ebenfalls eine gute Möglichkeit zur kapillären Blutprobengewinnung dar, da sie schnell und einfach durchführbar ist und zu einer geringen Schädigung des Gewebes führt (JACOBSEN & JENSEN, 1998; WESS & REUSCH, 2000b; THOMPSON et al., 2002). Das Volumen der Blutprobe ist, wie in der Humanmedizin, auch bei der Anwendung von PBMG durch Tierärzte und Tierbesitzer ein wichtiger Faktor, da zu geringe Blutmengen dazu führen, dass Messungen nicht durchführbar oder fehlerhaft sind (WESS & REUSCH, 2000b, 2000a; CASELLA et al., 2002).

Ältere Modelle tragbarer Blutglukosemessgeräte benötigen ein Blutprobenvolumen von mindestens drei Mikrolitern (ZEUGSWETTER et al., 2007). Schon die Hälfte dieses Volumens zu gewinnen, kann bei Katzen schwierig sein (WEINGART et al., 2012a). PBMG der neuen Generation benötigen deutlich weniger Blut. Dadurch wird die Zeit der Messung verkürzt und die Anfertigung von multiplen Blutglukosemessungen erleichtert (ZEUGSWETTER et al., 2007). Mehrere aufeinander folgende Messungen sind notwendig zur Erstellung von Blutglukosekurven (MILLER, 1995). Neben der Reduktion von Stress für das Tier und den niedrigeren Kosten für den Besitzer ermöglicht Heimmonitoring die frühzeitige Erkennung von Veränderungen der Blutglukosekonzentration (KLEY et al., 2004). Dies erleichtert die schnelle Optimierung des glykämischen Zustands des Patienten und führt so nicht nur zur Verbesserung des Allgemeinbefindens des Tieres, sondern erhöht auch die

Wahrscheinlichkeit einer Remission (VAN DE MAELE et al., 2005; REUSCH et al., 2006; ROOMP & RAND, 2009). Es wird vermutet, dass höhere Insulindosen zur Senkung von Insulinresistenzen und zu verbesserter Funktion der insulinsezernierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse führen und dadurch transiente Verlaufsformen des feline D.m. auftreten können. Heimmonitoring kann einen Beitrag zur Intensivierung der Insulintherapie leisten, da Tierärzte eher höhere Insulindosen verordnen, wenn die Tiere engmaschiger kontrolliert werden können. In den letzten Jahren wurden viele PBMG entwickelt und vermarktet, die präziser und schneller messen und ein geringeres Probenvolumen benötigen als ältere Geräte (WESS & REUSCH, 2000a). Akkurate PBMG und Messstreifen sind essentiell, um die optimale Anpassung der Insulindosis zu ermöglichen (WALSH et al., 2012).

2.2.2. Validierung portabler Blutglukosemessgeräte

Die Validierung einer Messmethode oder eines neuen Messsystems dient der Feststellung der Genauigkeit der Messmethode und erfolgt durch den Vergleich mit einer bereits etablierten und anerkannten Referenzmethode (WESTGARD et al., 1974; BLAND & ALTMAN, 1999). Die dabei festgestellte Abweichung der Messmethode von der Referenzmethode wird durch den totalen analytischen Fehler beschrieben, der sich aus dem zufälligen und dem systematischen Messfehler des zu validierenden Gerätes zusammensetzt (WESTGARD et al., 1974).

Der zufällige Fehler (Streuung) ist abhängig von der Präzision des Gerätes und wird durch die Berechnung der Standardabweichung oder des Variationskoeffizienten quantifiziert (JENSEN & KJELGAARD-HANSEN, 2006). Die Präzision einer Messmethode wird durch die Ermittlung der Übereinstimmung von Wiederholungsmessungen aus demselben Probenmaterial unter denselben Bedingungen (Intraassay-Präzision) und der Übereinstimmung von Wiederholungsmessungen aus demselben Probenmaterial unter unterschiedlichen Bedingungen (Interassay-Präzision) beschrieben (TECHNICAL COMMITTEE ISO/TC 212; JENSEN & KJELGAARD-HANSEN, 2006). Der systematische Fehler einer Messmethode wird als Verzerrung oder Bias bezeichnet und durch die Berechnung der mittleren Differenz der Messwerte der zu validierenden Methode von den Werten der Referenzmethode quantifiziert. Die Bias kann linearen (systematischen) oder proportionalen Charakter annehmen

(WESTGARD et al., 1974). Zusätzlich zur statistischen Berechnung des systematischen und zufälligen Fehlers einer Messmethode, sollte der Vergleich von Messmethoden durch grafische Darstellungen erfolgen (BLAND & ALTMAN, 1986).

Das Ausmaß einer akzeptablen Ungenauigkeit einer Messmethode hängt von der klinischen Interpretation des Messergebnisses ab (PASSEY et al., 1977). Daher sollten bei der Beurteilung, ob ein bestimmtes PBMG (unabhängig von Kosten oder einfacher Anwendung) einen klinischen Vorteil über ein anderes bietet, die statistische und klinische Signifikanz der Genauigkeit eines Gerätes entscheidend sein (CLARKE et al., 1987).

Anforderungen an die Genauigkeit von PBMG werden von der “American Diabetes Association” (ADA), dem CLSI und der ISO gestellt (SACKS et al., 2011). PBMG zählen zur Gruppe der *In-vitro*-Diagnostika und müssen in den Vereinigten Staaten von der FDA vor dem Verkauf geprüft werden (GUTMAN, 1999). In Europa können Hersteller, deren PBMG die Anforderungen des ISO-Standards erfüllen, eigenverantwortlich ihre Geräte mit der CE-Kennzeichnung versehen und zum Verkauf innerhalb des europäischen Wirtschaftsraums anbieten (NORMUNG; FRECKMANN et al., 2012). Allerdings weisen PBMG mit CE-Kennzeichnung nicht zwangsläufig eine einheitliche Qualität auf, daher ist eine vergleichende Evaluation der Messgenauigkeit der Geräte trotz Kennzeichnung empfehlenswert (FRECKMANN et al., 2012).

Die europäische Norm EN ISO 15197 hat den Status einer deutschen Norm und unterstützt die grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 98/79/EG über *In-vitro*-Diagnostika des Europäischen Parlaments (PARLAMENT & UNION, 1998; STANDARDIZATION, 2003). Sie beinhaltet unter anderem Anforderungen an die Richtigkeit und Präzision von PBMG und ist als internationaler Standard anerkannt (STANDARDIZATION, 2003; FRECKMANN et al., 2012). Dieser besagt, dass mindestens 95 % der Messergebnisse im Konzentrationsbereich unter 4,2 mmol/l (75 mg/dl) um maximal 0,83 mmol/l (15 mg/dl) abweichen dürfen und bei Konzentrationen von 4,2 mmol/l (75 mg/dl) oder mehr darf die Abweichung bei 95 % der Messungen nicht höher sein als 20 % (STANDARDIZATION, 2003; FRECKMANN et al., 2012; WALSH et al., 2012). Im Jahr 2013 veröffentlichte überarbeitete Versionen der ISO-Norm 15197 und der CLSI Richtlinien beinhalten strengere Kriterien, den Standard von PBMG betreffend

(INSTITUTE, 2013; NG et al., 2013; STANDARDISATION, 2013). Nach ISO-Norm 15197:2013 sollen PBMG bezüglich Genauigkeit zwei Kriterien erfüllen. Zum einen sollen mindestens 95 % der Messungen unter 5,55 mmol/l (100 mg/dl) um maximal 0,83 mmol/l (15 mg/dl) von der Referenzmessung abweichen und bei 5,55 mmol/l (100 mg/dl) oder höheren Konzentrationen darf die Abweichung bei 95 % der Messungen maximal 15 % betragen. Zum anderen sollen 99 % der Messungen in Zone A und B der Consensus Error-Grid-Analyse für Typ 1 Diabetes fallen (TECHNICAL COMMITTEE ISO/TC 212). Die Error-Grid-Analyse (EGA) dient der Beurteilung der klinischen Relevanz von Messungenauigkeiten und stellt damit ein wichtiges Hilfsmittel zur Evaluation von PBMG dar (CLARKE et al., 1987).

In den bisher durchgeführten Studien zur Evaluation des Einsatzes von PBMG bei Hunden und Katzen wurde die EGA aus dem humanmedizinischen Bereich angewendet, da diese als übertragbar gilt (WESS & REUSCH, 2000b; JOHNSON et al., 2009). Die EGA wurde von Clark et al. (1987) konzipiert und basiert auf den Annahmen, dass der angestrebte Bereich der Glukosekonzentration eines diabetischen Patienten zwischen 3,9 und 10 mmol/l (70 – 180 mg/dl) liegen sollte und davon abweichende Werte bei Messung mit einem PBMG erkannt und durch adäquate Therapieanpassungen in den Zielbereich gebracht werden sollten (CLARKE et al., 1987). Grafisch wird die EGA als Koordinatensystem dargestellt, auf dessen X-Achse die Glukosemessungen der Referenzmethode und auf der Y-Achse die jeweiligen Messwerte des PBMG aufgeführt werden. Dabei zeigen von der Diagonalen abweichende Werte über- oder unterschätzte Messungen der Glukosekonzentration mit dem PBMG an (CLARKE et al., 1987). Um den Grad der Messabweichung und deren klinische Bedeutung beurteilen zu können, wird das Koordinatensystem der EGA in fünf Zonen aufgeteilt. Zone A umfasst alle Glukosewerte, die um maximal 20 % vom Referenzwert abweichen oder im hypoglykämischen Bereich liegen, wobei die untere Grenze des Referenzbereichs den genannten 3,9 mmol/l (70 mg/dl) entspricht. Messwerte in Zone A führen zu korrekten Therapieentscheidungen und sind daher klinisch akkurat. Zone B repräsentiert alle Werte, die zwar um mehr als 20 % vom Referenzwert abweichen, aber zu keinen oder zumindest nicht zu schwerwiegenden klinischen Fehlentscheidungen führen. Messwerte in Zone C hingegen führen zu unnötigen Therapieänderungen und dadurch zu

Glukosewerten, die möglicherweise außerhalb des gewünschten Konzentrationsbereichs liegen. Zone D beinhaltet Werte, die laut PBMG im Referenzbereich liegen, während die Referenzmessung außerhalb dieses Bereichs liegt. Sie bergen die Gefahr bedeutende Veränderungen der Blutglukosekonzentration nicht zu erkennen und nicht anpassen zu können, obwohl dies notwendig wäre. Die größte Gefahr geht von klinischen Entscheidungen aus, die aufgrund von Messwerten getroffen werden, die in Zone E liegen, da diese Messergebnisse konträr zueinander sind und damit gegensätzliche therapeutische Entscheidungen bedingen. Zusammenfassend sind also alle Messwerte eines PBMG, die in Zone A und B fallen, klinisch akzeptabel. Messergebnisse, die in Zone C, D oder E liegen sind potentiell gefährlich und daher klinisch signifikante Messfehler (CLARKE et al., 1987). Diese ursprüngliche Form der EGA wurde von Parkes et al. (2000) anhand der Ergebnisse einer Umfrage unter 100 humanmedizinischen Endokrinologen auf der Jahreshauptversammlung der ADA 1994 angepasst (TECHNICAL COMMITTEE ISO/TC 212; PARKES et al., 2000). Die Interpretation der Zonen beider Error-Grid-Analysen sind vergleichbar, die Consensus EGA ist jedoch toleranter gegenüber Messabweichungen bei der Evaluation von PBMG als die von Clark et al. (1987) beschriebene EGA (PARKES et al., 2000). Die neuen Anforderungen der ISO-Norm 15197:2013 vereinen die statistische Bewertung von PBMG mit der klinischen Relevanz der Messungenauigkeit und sind daher aussagekräftiger als die isolierte Verwendung einer der Methoden (GOUGH & BOTVINICK, 1997). Abbildung 1 zeigt das Koordinatensystem, der in der ISO-Norm 15197:2013 enthaltenen Consensus EGA (TECHNICAL COMMITTEE ISO/TC 212; PARKES et al., 2000).

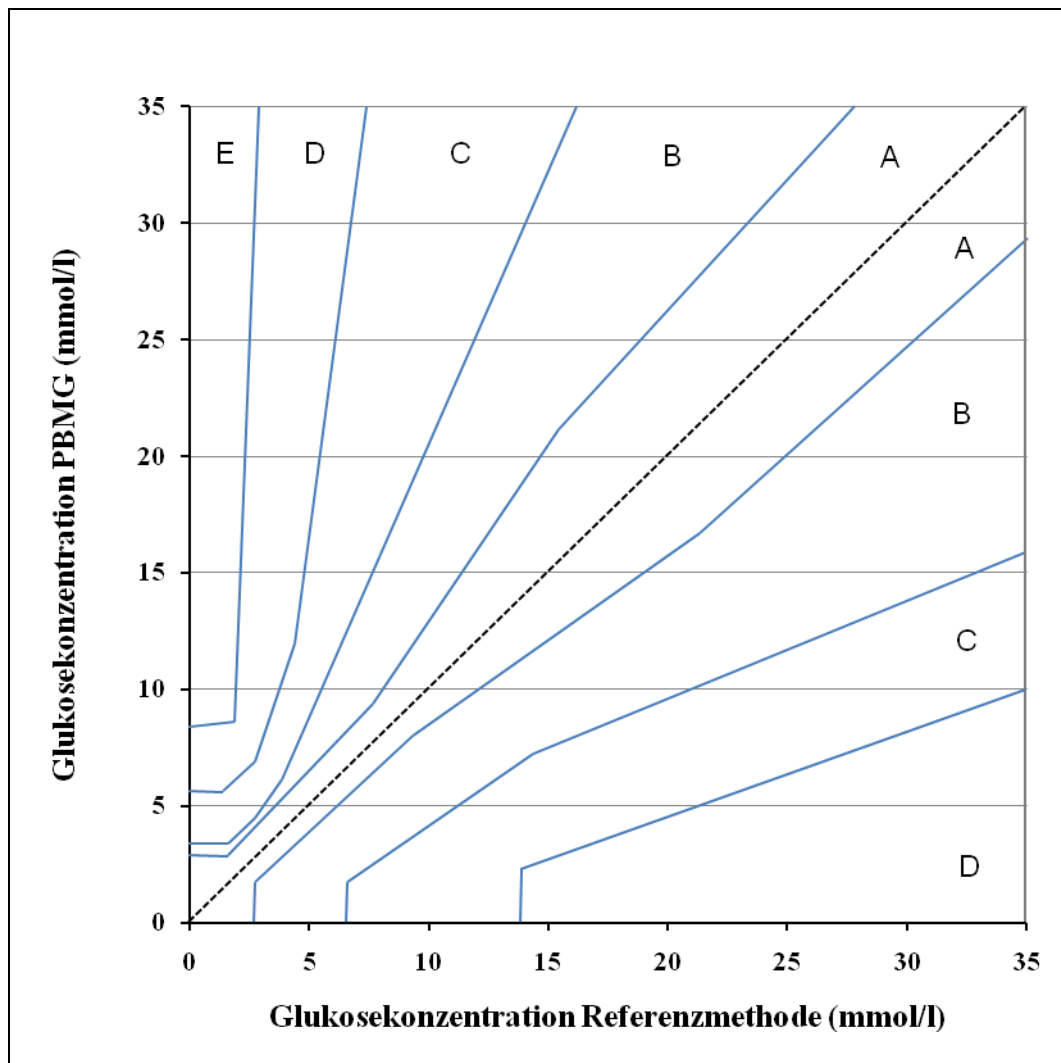


Abbildung 1: Zoneneinteilung A-E des Koordinatensystems der Consensus Error-Grid-Analyse mit der Glukosekonzentration der Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) in mmol/l (Y-Achse) versus Glukosekonzentration der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) und Winkelhalbierender (gestrichelte Linie) (modifiziert nach TECHNICAL COMMITTEE ISO/TC 212, 2013).

Die Validierung portabler Blutglukosemessgeräte ist entscheidend zur Beurteilung der klinischen Einsatzfähigkeit dieser Geräte. Im Gegensatz zur Humanmedizin liegen für den Einsatz portabler Blutglukosemessgeräte bei Katzen nur wenige Studien vor (REUSCH et al., 2006).

2.2.2.1. Validierte humanmedizinische Blutglukosemessgeräte

Humanmedizinische PBMG sind derzeit die gängigsten Geräte und werden auch bei Katzen angewendet (ROOMP & RAND, 2009). Manche PBMG geben die aus

Vollblut oder der Plasmaphase des kapillären Blutes gemessenen Glukosekonzentrationen direkt in entsprechenden Plasmakonzentrationen an (KUWA et al., 2001; STAHL & BRANDSLUND, 2003; FRECKMANN et al., 2012). Da die Glukosekonzentration in humanem Plasma durchschnittlich 11 % höher ist, als die in Vollblut gemessene Konzentration, erfolgt die Umrechnung dabei mit einem Konversionsfaktor von 1,11 (D'ORAZIO et al., 2005; STEFFES & SACKS, 2005; PRIYA et al., 2011). Neuere humanmedizinische PBMG können zusätzlich zur Konzentration der Blutglukose auch die Konzentration von β -Hydroxybutyrat aus venösen oder kapillären Blutproben bestimmen und erleichtern dadurch die schnelle Diagnose oder den Ausschluss einer diabetischen Ketoazidose bei Katzen (WEINGART et al., 2012a, 2012b; ZEUGSWETTER & REBUZZI, 2012). Unbehandelte diabetische Katzen haben signifikant höhere Plasmakonzentrationen an β -Hydroxybutyrat als gesunde oder akut kranke, nicht diabetische Katzen, daher kann die Messung dieser Ketonkörper mit PBMG auch zur Diagnose des feline D.m. eingesetzt werden (ZEUGSWETTER et al., 2010). Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die bisher bei Katzen evaluierten humanmedizinischen PBMG und die dabei untersuchten Faktoren.

Tabelle 1: Für die Anwendung bei Katzen evaluierte humanmedizinische portable Blutglukosemessgeräte (et al. = et alii, PBMG = portables Blutglukosemessgerät, µl = Mikroliter, k. A. = keine Angabe, EDTA = Ethylendiamintetraacetat, Li-Heparin = Lithium-Heparin, Na-Fluorid = Natrium-Fluorid, Glukosekonz. = Glukosekonzentration, Hkt = Hämatokrit).

PBMG (Hersteller)	Messmethode	Probenvolumen (µl)	Probenart PBMG (Antikoagulans)	Referenz- methode	Probenart Referenzmethode (Antikoagulans)	Untersuchte Interferenzen	Literaturangabe
Accutrend (Roche Diagnostics)	Glukoseoxidase	k. A. (2 Tropfen Blut)	Venöses Vollblut	Hexokinase	Venöses Plasma (EDTA)	Zentral venöse Glukosekonz. <i>versus</i> peripher venöse	Link et al., 1997
Glucotrend (Roche Diagnostics)	Glukoseoxidase (photometrisch)	k. A.	Venöses Vollblut und Kapillarblut	Hexokinase	Venöses Serum	Venöse Glukosekonz. <i>versus</i> kapilläre	Wess & Reusch, 2000a
Glucometer Elite 2000 (Bayer Diagnostics)	Glukoseoxidase (elektrochemisch)	k. A.	Venöses Vollblut und Kapillarblut	Hexokinase	Venöses Serum	Venöse Glukosekonz. <i>versus</i> kapilläre	Wess & Reusch, 2000a

PBMG (Hersteller)	Messmethode	Probenvolumen (µl)	Probenart PBMG (Antikoagulans)	Referenz- methode	Probenart Referenzmethode (Antikoagulans)	Untersuchte Interferenzen	Literaturangabe
Glucometer Elite (Bayer Diagnostics)	Glukoseoxidase (elektrochemisch)	1 - 2	Venöses Vollblut und antikoagulierte Blut (EDTA, Fluorid, Li- Heparin)	Hexokinase	Venöses Serum und Plasma (Li-Heparin)	Probenvolumen, EDTA, Fluorid, Li-Heparin, Hkt	Wess & Reusch, 2000b
Glucometer DEX (Bayer Diagnostics)	Glukoseoxidase (elektrochemisch)	3	Venöses Vollblut und antikoagulierte Blut (EDTA, Fluorid, Li- Heparin)	Hexokinase	Venöses Serum und Plasma (Li-Heparin)	Probenvolumen, EDTA, Fluorid, Li-Heparin, Hkt	Wess & Reusch, 2000b
Gluko Touch (LifeScan)	Glukoseoxidase (photometrisch)	3	Venöses Vollblut und antikoagulierte Blut (EDTA, Fluorid, Li- Heparin)	Hexokinase	Venöses Serum und Plasma (Li-Heparin)	Probenvolumen, EDTA, Fluorid, Li-Heparin, Hkt	Wess & Reusch, 2000b

PBMG (Hersteller)	Messmethode	Probenvolumen (µl)	Probenart PBMG (Antikoagulans)	Referenz- methode	Probenart Referenzmethode (Antikoagulans)	Untersuchte Interferenzen	Literaturangabe
Precision QID (MediSens)	Glukoseoxidase (elektrochemisch)	5	Venöses Vollblut und antikoagulierte Blut (EDTA, Fluorid, Li- Heparin)	Hexokinase	Venöses Serum und Plasma (Li-Heparin)	Probenvolumen, EDTA, Fluorid, Li-Heparin, Hkt	Wess & Reusch, 2000b
Glucotrend (Roche Diagnostics)	Glukoseoxidase (photometrisch)	3	Venöses Vollblut und antikoagulierte Blut (EDTA, Fluorid, Li- Heparin)	Hexokinase	Venöses Serum und Plasma (Li-Heparin)	Probenvolumen, EDTA, Fluorid, Li-Heparin, Hkt	Wess & Reusch, 2000b
Glucometer Elite XL (Bayer)	k. A.	k. A.	Venöses Vollblut und Kapillarblut	keine	keine	keine	Thompson et al., 2002

PBMG (Hersteller)	Messmethode	Probenvolumen (µl)	Probenart PBMG (Antikoagulans)	Referenz- methode	Probenart Referenzmethode (Antikoagulans)	Untersuchte Interferenzen	Literaturangabe
FreeStyle Freedom (Abbott)	k. A. (photometrisch)	0,3	Venöses Vollblut und antikoaguliertes Blut (EDTA plus Na- Fluorid, Li-Heparin) und Kapillarblut	Hexokinase	Venöses Plasma (Li-Heparin)	Hkt, TP; Triglyzeride, Li- Heparin, EDTA und Na-Fluorid	Zeugswetter et al., 2007
Glucocard X-Meter (Arkray)	k. A.	0,3	Venöses Vollblut (heparinisiert) und Kapillarblut	Hexokinase	Venöses Vollblut (heparinisiert)	Hkt, TP, Bilirubin, Triglyzeride	Zeugswetter & Benesch, 2008
Accu-Check Active (Roche)	Glukoseoxidase (photometrisch)	1,0 – 2,0	Venöses Vollblut und antikoaguliertes Blut (Fluoridoxalat, Li- Heparin)	Glukoseoxidase	Venöses Plasma (Fluoridoxalat)	Fluoridoxalat, Li- Heparin, Hkt	Dobromylskyj & Sparkes, 2010

PBMG (Hersteller)	Messmethode	Probenvolumen (µl)	Probenart PBMG (Antikoagulans)	Referenz- methode	Probenart Referenzmethode (Antikoagulans)	Untersuchte Interferenzen	Literaturangabe
Ascensia Breeze (Bayer)	Glukoseoxidase (photometrisch)	2,5 – 3,5	Venöses Vollblut und antikoagulierte Blut (Fluoridoxalat, Li- Heparin)	Glukoseoxidase	Venöses Plasma (Fluoridoxalat)	Fluoridoxalat, Li- Heparin, Hkt	Dobromylskyj & Sparkes, 2010
Accu-Check Compact (Roche)	Glukoseoxidase (photometrisch)	1,5	Venöses Vollblut und antikoagulierte Blut (Fluoridoxalat, Li- Heparin)	Glukoseoxidase	Venöses Plasma (Fluoridoxalat)	Fluoridoxalat, Li- Heparin, Hkt	Dobromylskyj & Sparkes, 2010
One Touch Ultra (LifeScan)	Glukoseoxidase (photometrisch)	1	Venöses Vollblut und antikoagulierte Blut (Fluoridoxalat, Li- Heparin)	Glukoseoxidase	Venöses Plasma (Fluoridoxalat)	Fluoridoxalat, Li- Heparin, Hkt	Dobromylskyj & Sparkes, 2010

PBMG (Hersteller)	Messmethode	Probenvolumen (µl)	Probenart PBMG (Antikoagulans)	Referenz- methode	Probenart Referenzmethode (Antikoagulans)	Untersuchte Interferenzen	Literaturangabe
Supreme Plus (Hypoguard)	Glukoseoxidase (photometrisch)	k.A.	Venöses Vollblut und antikoaguliertes Blut (Fluoridoxalat, Li- Heparin)	Glukoseoxidase	Venöses Plasma (Fluoridoxalat)	Fluoridoxalat, Li- Heparin, Hkt	Dobromylskyj & Sparkes, 2010
FreeStyle (TheraSense)	Glukosedehydro- genase (amperometrisch)	0,3	Venöses Vollblut und antikoaguliertes Blut (Fluoridoxalat, Li- Heparin)	Glukoseoxidase	Venöses Plasma (Fluoridoxalat)	Fluoridoxalat, Li- Heparin, Hkt	Dobromylskyj & Sparkes, 2010

Die erste Validierung eines PBMG bei Katzen erfolgte durch Link et al. (1997) im Rahmen einer Studie zur Evaluation eines vereinfachten Glukosetoleranztests. Hierbei wurde die Glukosekonzentration in Vollblutproben aus der *Vena* (*V.*) *jugularis* und aus der *V. cephalica* mit dem PBMG Accutrend (Boehringer Mannheim) gemessen und mit der Messung der Referenzmethode aus den jeweils zugehörigen EDTA-Proben verglichen. Für das PBMG und das Referenzmessgerät wurden Variationskoeffizienten anhand der Messergebnisse von Wiederholungsmessungen (20 Wiederholungen) aus Kontrolllösungen unterschiedlicher Glukosekonzentration berechnet. Der Variationskoeffizient für die Wiederholungsmessungen der Referenzmethode lag dabei bei durchschnittlich 1,1 %, der des PBMG bei 4,1 %. Die Messergebnisse des PBMG und der Referenzmessung wurden mittels Kovarianzanalyse, Korrelationskoeffizient nach Pearson und Bland-Altman-Plots verglichen. Die Korrelation der beiden Messmethoden wurde über den gesamten Messbereich ermittelt und als exzellent bewertet (Korrelationskoeffizient $r > 0,98$). Die Messungen der Glukosekonzentration mittels PBMG waren konstant, aber in variablem Ausmaß niedriger als die Werte der Referenzmessung, wobei die Bias der Messwerte mit zunehmender Glukosekonzentration ebenfalls zunahm und die Messung aus Jugularblut stärker von der Referenzmessung abwich als die Messung aus Blutproben der *V. cephalica*. Insgesamt wurden die festgestellten Unterschiede zwischen der Blutprobenart und zwischen den beiden Messmethoden jedoch als nicht signifikant beurteilt (LINK et al., 1997).

In den ersten Studien zur Evaluation von PBMG bei Katzen wurden die Messwerte der PBMG anhand von Korrelationskoeffizienten mit der Referenzmethode verglichen (LINK et al., 1997; WESS & REUSCH, 2000b). Wurde der Koeffizient über den gesamten glykämischen Bereich der untersuchten Proben berechnet, ergab sich eine gute Korrelation der Messwerte der PBMG im Vergleich zur Referenzmethode, bei Berechnung der Korrelation für unterschiedliche glykämische Bereiche wurden hingegen deutliche Unterschiede und signifikante Abweichungen von der Referenzmethode festgestellt (WESS & REUSCH, 2000b, 2000a). Da die Korrelation allein kein gutes Bewertungskriterium zum Vergleich von Messmethoden ist, wurden in nachfolgenden Studien die Messergebnisse unter Berücksichtigung der Glukosemessbereiche ausgewertet und aufgrund der niedrigen Aussagekraft von

Korrelationskoeffizienten für Methodenvergleiche mittels EGA beurteilt (BLAND & ALTMAN, 1986; WESS & REUSCH, 2000a).

Wess und Reusch (2000a) evaluierten in einer Studie auf diese Art das PBMG Glucotrend (Boehringer Mannheim, Mannheim, Deutschland) und das Glucometer Elite 2000 (Bayer Diagnostics; München, Deutschland). Zum einen wurde die Glukosemessung des jeweiligen PBMG aus Vollblut der *V. jugularis* mit der Referenzmessung aus den zugehörigen Serumproben verglichen. Zum anderen wurde erstmals die kapilläre Glukosemessung mittels PBMG bei Katzen evaluiert. Katzen mit Hämatokritwerten $< 30 \%$ oder $> 49 \%$ wurden in dieser Studie ausgeschlossen. Beide PBMG gaben bei Glukosekonzentrationen < 23 mmol/l meist niedrigere Messwerte an als die Referenzmethode und die Differenz zwischen beiden Messmethoden war, vergleichbar zu den Ergebnissen von Link et al. (1997), größer bei höheren Glukosekonzentrationen. Bei Konzentrationen über 23 mmol/l waren die meisten der mit PBMG gemessenen Werte höher als die der Referenzmethode. Die größten Abweichungen der Messergebnisse der PBMG von den Ergebnissen der Referenzmethode wurden zwischen 16 und 23 mmol/l festgestellt, wobei die maximale Abweichung 3,1 mmol/l für Messungen mit dem PBMG Elite aus venösem Blut und 4,6 mmol/l aus kapillärem Blut betrug. Bei Messung mit dem PBMG Glucotrend wurden maximale Abweichungen von 4,3 mmol/l aus venösem Blut und 4,9 mmol/l aus Kapillarblut berechnet. Die jeweilige Bias der Messergebnisse der PBMG aus Kapillarblut und aus venösem Vollblut war im Vergleich zu den mittels Referenzmethode gemessenen Werten für beide PBMG unterschiedlich. Während bei Verwendung des PBMG Glucotrend die Messungen aus Kapillarblut geringer von den Referenzmessungen abwichen als die Messungen aus venösem Blut, waren bei Messung mit dem PBMG Elite die Abweichungen aus venösem Blut kleiner als diejenigen aus Kapillarblut. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Abweichungen der kapillären PBMG Messungen wurde die von Clarke et al. (1987) etablierte Form der EGA angewendet (WESS & REUSCH, 2000a). Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 aufgeführt. Anhand welcher Messmethode die Zuordnung zum jeweiligen glykämischen Bereich erfolgte, ging aus der Veröffentlichung dieser Studie nicht hervor.

Tabelle 2: Ergebnisse der Evaluation des portablen Blutglukosemessgerätes Glucotrend für die Anwendung bei Katzen. Zone A der EGA umfasst alle Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes, die um maximal 20 % vom Referenzwert abweichen oder < 3,9 mmol/l (70 mg/dl) sind. Messwerte in Zone A führen zu korrekten Therapieentscheidungen und sind daher klinisch akkurat. Zone B repräsentiert alle Werte, die zwar um mehr als 20 % vom Referenzwert abweichen, aber zu keinen oder zumindest nicht zu schwerwiegenden klinischen Fehlentscheidungen führen. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Messwerte in der jeweiligen Zone der EGA als prozentualen Anteil aller Messwerte an (mmol/l = Millimol pro Liter, EGA = Error-Grid-Analyse) (nach WESS & REUSCH, 2000a).

Glukosekonzentration (mmol/l)	Probenart	EGA Zone (%)	Bias (mmol/l)
0 – 3,9	Venöses Vollblut	A (90), B (10)	0,0
0 – 3,9	Kapillarblut	A (100)	0,1
4,0 – 8,0	Venöses Vollblut	A (88,6), B (11,4)	0,7
4,0 – 8,0	Kapillarblut	A (91,4), B (8,6)	0,6
> 8,0	Venöses Vollblut	A (94,3), B (5,7)	1,6
> 8,0	Kapillarblut	A (91,4), B (8,6)	1,5

Tabelle 3: Ergebnisse der Evaluation des portablen Blutglukosemessgerätes Elite 2000 für die Anwendung bei Katzen. Zone A der EGA umfasst alle Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes, die um maximal 20 % vom Referenzwert abweichen oder < 3,9 mmol/l (70 mg/dl) sind. Messwerte in Zone A führen zu korrekten Therapieentscheidungen und sind daher klinisch akkurat. Zone B repräsentiert alle Werte, die zwar um mehr als 20 % vom Referenzwert abweichen, aber zu keinen oder zumindest nicht zu schwerwiegenden klinischen Fehlentscheidungen führen. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Messwerte in der jeweiligen Zone der EGA als prozentualen Anteil aller Messwerte an (mmol/l = Millimol pro Liter, EGA = Error-Grid-Analyse) (nach WESS & REUSCH, 2000a).

Glukosekonzentration (mmol/l)	Probenart	EGA Zone (%)	Bias (mmol/l)
0 – 3,9	Venöses Vollblut	A (100)	0,2
0 – 3,9	Kapillarblut	A (100)	0,4
4,0 – 8,0	Venöses Vollblut	A (77,1), B (22,9)	0,9
4,0 – 8,0	Kapillarblut	A (42,9) B (57,1)	1,2

Glukosekonzentration (mmol/l)	Probenart	EGA Zone (%)	Bias (mmol/l)
> 8,0	Venöses Vollblut	A (97,1), B (2,9)	0,5
> 8,0	Kapillarblut	A (74,4), B (25,7)	1,9

In einer ebenfalls von Wess und Reusch (2000b) durchgeführten Studie wurden weitere fünf unterschiedliche humanmedizinische PBMG (Tabelle 1) für den Einsatz bei Katzen validiert. Hierzu wurden die Messergebnisse der PBMG aus Vollblut der *V. jugularis* mit den Messwerten der Referenzmethode verglichen. Die größten Abweichungen der Messwerte der PBMG von der Referenzmessung ergaben sich dabei im hyperglykämischen Bereich. Wie zuvor beschrieben, waren auch in dieser Studie die Korrelationskoeffizienten bei getrennter Betrachtung der einzelnen glykämischen Bereiche niedriger als über den gesamten Messbereich berechnet. Die Interassay-Präzision wurde durch Wiederholungsmessungen von Kontrolllösungen unterschiedlicher Glukosekonzentration über zehn Tage bestimmt. Zur Berechnung der Intraassay-Präzision wurde die Glukosekonzentration derselben Li-Heparin-Blutprobe zehn Mal innerhalb von 15 Minuten gemessen. Die Präzision aller PBMG variierte in Abhängigkeit von der Glukosekonzentration, wurde aber mit Variationskoeffizienten $< 8\%$ als gut bewertet. Desweiteren wurde der Einfluss von Antikoagulanzen (Fluorid, EDTA, Li-Heparin) und des Hkt untersucht. Bei allen PBMG wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der Glukosemessung aus venösen Vollblutproben ohne Antikoagulans und den Messungen aus venösen Blutproben mit den Antikoagulanzen EDTA oder Li-Heparin festgestellt. Das Antikoagulans Fluorid führte bei einem der fünf PBMG (PBMG Sure Step) zu signifikant ($p < 0,05$) von den Messungen aus anderen Blutprobenarten und den Messungen der Referenzmethode differierenden Messwerten. Der Vergleich der Messergebnisse der Referenzmethode aus den Plasmaproben der antikoagulierten Proben ergab keinen signifikanten Unterschied zu den Ergebnissen der Referenzmethode aus den zugehörigen Serumproben. Der Einfluss eines erniedrigten Hkt wurde im normoglykämischen Bereich untersucht. Vier der PBMG gaben bei der Messung aus Proben mit Hämatokritwerten unterhalb des Referenzbereichs signifikant höhere Glukosekonzentrationen an als bei Hämatokritwerten im Referenzbereich.

Für vier der PBMG lagen 100 % der Messwerte in Zone A oder B der EGA, während drei Messungen des PBMG Precision QID Zone D zugeordnet wurden, weil diese als normoglykämisch gemessen wurden, obwohl die Glukosekonzentrationen laut Referenzmethode unterhalb des Referenzbereichs lagen (WESS & REUSCH, 2000b).

Zeugswetter et al. (2007) validierten das humanmedizinische PBMG Freestyle Freedom (Tabelle 1), das mit einem Probenvolumen von 0,3 µl deutlich weniger Blut pro Glukosemessung benötigt, als die Geräte in vorangegangenen Studien. Die Evaluation der Präzision erfolgte durch Wiederholungsmessungen mit dem PBMG aus Kontrollösungen und aus heparinisierten venösen Blutproben. Zur Beurteilung der Richtigkeit des PBMG wurde mit diesem wiederholt die Glukosekonzentration aus Vollblutblutproben der *V. jugularis* oder der *V. cephalica antebrachii* gemessen und mit der Referenzmessung aus Li-Heparin-Proben verglichen. Dabei konnte zum einen zwar eine sehr gute Reproduzierbarkeit, andererseits aber eine signifikante ($p < 0,001$) Messabweichung von der Referenzmethode mit durchschnittlich -16 % mit einer Standardabweichung von ± 12 % festgestellt werden. Es bestand keine Korrelation zwischen der Höhe des Hämatokrits, des Totalproteins und der Triglyzeridkonzentration mit der Messabweichung des PBMG von der Referenzmethode. Zusätzlich zur Messung aus venösen Vollblutproben wurde die Glukosekonzentration mittels PBMG aus venösen EDTA- und Li-Heparin-Proben bestimmt und mit dem PBMG aus Kapillarblut gemessen. Der Vergleich der Messergebnisse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messungen aus Kapillarblut, aus Vollblut und aus Blutproben mit Li-Heparin oder EDTA mit Fluorid (ZEUGSWETTER et al., 2007).

Die Evaluation der klinischen Relevanz der Messabweichung des PBMG erfolgte einerseits anhand der im humanmedizinischen Bereich angewendeten EGA, andererseits wurde die Prozentzahl der Messungen berechnet, die bei Bewertung anhand eines festgelegten Zielbereichs der Glukosekonzentration für den tiefsten Punkt einer Glukosekurve zu klinisch inkorrekten Entscheidungen führten. Die Auswertung mittels EGA ergab, dass 96 % der Messwerte in Zone A oder B und je 2 % der Messwerte in Zone C und E lagen. Bei der Berechnung der klinisch inkorrekten Entscheidungen wurden folgende Kriterien angewendet: Bei Messwerten des PBMG $< 4,4$ mmol/l (80 mg/dl) sollte die Insulindosis gesenkt,

bei Glukosewerten von 4,4 – 6,7 mmol/l (80 – 120 mg/dl) nicht verändert und bei Werten > 6,7 mmol/l (120 mg/dl) erhöht werden. Die Messabweichung des PBMG führte nach diesen Kriterien in 13 % der Fälle zu klinisch inkorrekten Entscheidungen, wobei laut Referenzwert meist eine höhere Insulindosis indiziert gewesen wäre. Bei dieser Beurteilung wurde die durchschnittliche Messabweichung des PBMG von -16 % berücksichtigt (ZEUGSWETTER et al., 2007).

Im Rahmen des Kongresses des 18. European College of Veterinary Internal Medicine-Companion Animals 2008 in Ghent wurde die Evaluation des PBMG Glucocard-X-Meter (Arkay, Kyoto, Japan) zur Messung der Blutglukosekonzentration bei Katzen in Form eines Posters von Zeugswetter und Benesch publiziert. Genaue Daten zum Studiendesign liegen nicht vor. Der Intraassay-Variationskoeffizient wurde durch Wiederholungsmessungen aus Kontrolllösungen unterschiedlicher Glukosekonzentration über 15 Tage ermittelt. Die Bestimmung des Interassay-Variationskoeffizienten erfolgte durch Wiederholungsmessungen. Die Blutprobenart wurde bei diesem Teil der Untersuchung nicht in der Veröffentlichung angegeben. Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus heparinisierten venösen Vollblutproben mit den Messergebnissen der Referenzmethode wurde anhand der Ermittlung der Korrelation beider Messmethoden durchgeführt, die als gut bewertet wurde. Desweiteren korrelierten die festgestellten Messabweichungen des PBMG von der Referenzmessung negativ mit dem Hkt, während keine Korrelation zur Konzentration von Totalprotein, Bilirubin und Triglyzeriden festgestellt werden konnte. Zur Validierung der kapillären Messung der Blutglukose wurde bei diabetischen Katzen zusätzlich die Konzentration der Blutglukose mittels PBMG aus Kapillarblut der Ohrmuschel bestimmt und mit der Referenzmessung verglichen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Richtigkeit der Messung des PBMG aus heparinisierten venösen Vollblutproben festgestellt (ZEUGSWETTER & BENESCH, 2008).

Eine Studie von Dobromylskyj und Sparkes (2010) validierte sechs humanmedizinische PBMG unterschiedlicher Hersteller (Tabelle 1) für den Einsatz bei Katzen. Nachdem sich in einem Vorversuch kein Unterschied zwischen den Messungen der Glukosekonzentration mittels der PBMG aus Vollblutproben und Proben mit Fluoridoxalat oder Li-Heparin gezeigt hatte,

wurden in dieser Studie die Glukosekonzentrationen mit allen PBMG aus Blutproben mit Fluoridoxalat bestimmt. Die entsprechende Referenzmessung wurde mittels Glukosoxidasereaktion durchgeführt. Desweiteren wurde der Einfluss des Hkt untersucht. Alle sechs PBMG über- oder unterschätzten in unterschiedlichem Maß die Glukosekonzentrationen, wobei das Ausmaß und die Art der Abweichungen nicht konstant waren. Wie in vorausgegangenen Studien waren die Abweichungen bei allen Geräten größer bei höheren Glukosekonzentrationen. Der untersuchte Hämatokritbereich der Blutproben betrug 15 – 60 % und zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss des Hkt auf die Richtigkeit der PBMG bei Messung der Glukosekonzentration aus fluoridierten Blutproben. Dobromylskyj und Sparkes (2010) beurteilten die PBMG anhand einer, auf klinischer Erfahrung der Autoren und Empfehlungen der ADA basierenden, angepassten EGA. Bei dieser umfasste Zone A nur Glukosemesswerte der PBMG, die um maximal 10 % von der Referenzmessung abweichen, im Gegensatz zu maximal 20 % Abweichung in der von Clark et al. (1987) etablierten EGA (CLARKE et al., 1987; DOBROMYLSKYJ & SPARKES, 2010). Eine Änderung der Insulindosis sollte laut Dobromylskyj und Sparkes (2010) bei Glukosekonzentrationen < 4 mmol/l (70 mg/dl) und > 9 mmol/l (160 mg/dl) erfolgen (DOBROMYLSKYJ & SPARKES, 2010). Die Ergebnisse der Evaluation der PBMG anhand dieser EGA sind in Tabelle 4 beschrieben.

Tabelle 4: Ergebnisse der Evaluation sechs portabler humanmedizinischer Blutglukosemessgeräte für die Anwendung bei Katzen. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Messwerte in der jeweiligen Zone der EGA als prozentualen Anteil aller Messwerte an (nach DOBROMYLSKYJ & SPARKES 2010).

Portables Blutglukosemessgerät	Error-Grid-Analyse Zone (%)
Accu-Check Active	A/B (95,3), D (2,4), E (2,4)
Ascensia Breeze	A/B (81,2), C (13,0), D (2,4), E (3,5)
Accu-Check Compact	A/B (96,5), D (1,2), E (2,4)
One Touch Ultra	A/B (85,9), C (8,2), D (2,4), E (3,5)
Supreme Plus	A/B (95,3), D (3,5), E (1,2)
FreeStyle	A/B (92,7), C (3,6), D (1,2), E (2,4)

In einer Studie von Thompson et al. (2002) wurde die Messung der Blutglukosekonzentration mit dem PBMG Glucometer Elite XL (Bayer Diagnostics Canada, Toronto, Canada) aus Kapillarblut mit der Messung mittels PBMG aus venösen Blutproben verglichen. Dabei wurde bei gesunden Katzen kein signifikanter Unterschied der Bias des PBMG aus Kapillarblut zu den Messungen aus venösen Vollblutproben der *V. saphena medialis* festgestellt (Bias: -0,005 mmol/l (-0,09 mg/dl)). Bei diabetischen Katzen hingegen waren die Messergebnisse des PBMG aus Kapillarblut signifikant ($p = 0,03$) um 0,28 mmol/l (-5,0 mg/dl) niedriger als die Messungen des PBMG aus venösem Vollblut (THOMPSON et al., 2002).

Im Jahr 2002 änderte das Unternehmen Bayer den Namen des PBMG Glucometer Elite in Ascensia Elite. Dieses wurde im Rahmen einer Studie zur Validierung des PBMG Alpha Trak[®] (Abbott Animal Health, Maidenhead, England) erneut für den Einsatz bei Katzen evaluiert (REUSCH et al., 2006; ZINI et al., 2009).

2.2.2.2. Validierte veterinärmedizinische Blutglukosemessgeräte

Seit einigen Jahren sind neben humanmedizinischen PBMG auch Messgeräte speziell für den Einsatz bei Tieren erhältlich (COHEN et al., 2009; JOHNSON et al., 2009). Diese Geräte sind für die Messung der Blutglukose von Tieren validiert (COHEN et al., 2009). Vergleichbar zu humanmedizinischen PBMG gibt es auch veterinärmedizinische Geräte, die Plasma-äquivalente Blutglukosewerte anzeigen und für felines Blut kalibriert sind (ROOMP & RAND, 2009). Manche der veterinärmedizinischen Geräte müssen bei der Anwendung für die jeweilige Tierart kodiert werden (z. B. Alpha Trak[®], Abbott Animal Health, Maidenhead, England) (COHEN et al., 2009; ZINI et al., 2009). Wird das Gerät nicht für die entsprechende Tierart kodiert, werden falsche Glukosewerte angezeigt, die möglicherweise zu fehlerhaften therapeutischen Entscheidungen führen (ZINI et al., 2009). Zur Validierung veterinärmedizinischer PBMG und ihrer Anwendung bei Katzen wurde bislang nur eine Studie veröffentlicht (ZINI et al., 2009). In dieser Studie wurde, wie oben erwähnt, auch das PBMG Ascensia Elite evaluiert. Eckdaten einer weiteren Untersuchung zur Validierung des veterinärmedizinischen PBMG gPet[®] liegen in Form eines Abstracts im Rahmen der 20. Tagung der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft 2012 in Göttingen vor (HAFNER et al., 2012).

In der Studie von Zini et al. (2009) wurden zur Bestimmung der Präzision beider PBMG Wiederholungsmessungen der Glukosekonzentration aus peripher gewonnenen Blutproben mit EDTA durchgeführt. Um die Richtigkeit der Geräte zu evaluieren, wurde die Blutglukosekonzentration mittels PBMG aus Kapillarblut der Ohrmuschel bestimmt und mit den Ergebnissen der Messung mittels Referenzmethode aus parallel gewonnenen Serumproben verglichen. Im Gegensatz zu den Messwerten des PBMG Alpha Trak[®], waren die Messwerte des PBMG Ascensia Elite signifikant ($p < 0,001$) niedriger als die Werte der Referenzmessung. Die Messabweichung beider Geräte nahm mit steigender Glukosekonzentration zu und beide Geräte unterschätzten die Glukosekonzentration im hypo- und normoglykämischen Bereich. Die Evaluation der klinischen Signifikanz der Messabweichungen wurde mittels der EGA nach Clark et al. (1987) durchgeführt (ZINI et al., 2009). Die Ergebnisse der Präzision der Geräte und der Auswertung mittels EGA sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse der Evaluation des portablen Blutglukosemessgerätes Alpha Trak[®] für den Einsatz bei Katzen. Zone A der EGA umfasst alle Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes, die um maximal 20 % vom Referenzwert abweichen oder $< 3,9$ mmol/l (70 mg/dl) sind. Messwerte in Zone A führen zu korrekten Therapieentscheidungen und sind daher klinisch akkurat. Zone B repräsentiert alle Werte, die zwar um mehr als 20 % vom Referenzwert abweichen, aber zu keinen oder zumindest nicht zu schwerwiegenden klinischen Fehlentscheidungen führen. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Messwerte in der jeweiligen Zone der EGA als prozentualen Anteil aller Messwerte an (mmol/l = Millimol pro Liter, EGA = Error-Grid-Analyse) (nach ZINI et al., 2009).

Glukosekonzentration (mmol/l)	Variationskoeffizient (%)	EGA Zone (%)
$< 5,0$	5,3	A (73,3), B (26,7)
5,0 – 9,0	4,7	A (70), B (30)
$> 9,0$	2,3	A (50), B (50)

Tabelle 6: Ergebnisse der Evaluation des portablen Blutglukosemessgerätes Ascensia Elite für den Einsatz bei Katzen. Zone A der EGA umfasst alle Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes, die um maximal 20 % vom Referenzwert abweichen oder < 3,9 mmol/l (70 mg/dl) sind. Messwerte in Zone A führen zu korrekten Therapieentscheidungen und sind daher klinisch akkurat. Zone B repräsentiert alle Werte, die zwar um mehr als 20 % vom Referenzwert abweichen, aber zu keinen oder zumindest nicht zu schwerwiegenden klinischen Fehlentscheidungen führen. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Messwerte in der jeweiligen Zone der EGA als prozentualen Anteil aller Messwerte an (mmol/l = Millimol pro Liter, EGA = Error-Grid-Analyse) (nach ZINI et al., 2009).

Glukosekonzentration (mmol/l)	Variationskoeffizient (%)	EGA Zone (%)
< 5,0	6,0	A (26,6), B (73,4)
5,0 – 9,0	8,6	A (10), B (90)
> 9,0	3,5	A (20), B (80)

In der Untersuchung von Hafner et al. (2012) wurden das für die Blutglukosemessung bei Hunden und Katzen entwickelte PBMG gPet[®] mit dem in der oben beschriebenen Studie evaluierten PBMG Alpha Trak[®] anhand der Korrelation ihrer Messergebnisse mit den Messwerten der Referenzmethode verglichen. Dabei wurde festgestellt, dass die Messwerte des Alpha Trak[®] besser mit den Referenzmessungen korrelierten als die des gPet[®]. Die Blutglukosekonzentration wurde bei Verwendung des gPet[®] bei 74 % der Messungen überschätzt, bei Messung mit dem Alpha Trak[®] bei 59 % der Messungen. Auch in dieser Studie nahm die Messabweichung beider PBMG mit steigender Glukosekonzentration der Blutprobe zu, wobei die Bias der Messwerte des PBMG gPet[®] für den hypoglykämischen Bereich 0,5 mmol/l, für normoglykämische Werte 0,7 mmol/l und für hyperglykämische Werte 5,8 mmol/l betrug. Für das PBMG Alpha Trak[®] wurden im hypoglykämischen Bereich eine Bias von 0,3 mmol/l und im hyperglykämischen Bereich von 2,4 mmol/l berechnet. Die Bias des Alpha Trak[®] bei normoglykämischen Messwerten entsprach derjenigen des gPet[®] (HAFNER et al., 2012). Die dabei angewendete Einteilung der glykämischen Bereiche war aus dem Abstract dieser Studie nicht ersichtlich.

Neuere PBMG bieten vor allem durch ein niedrigeres Probenvolumen einen entscheidenden Vorteil gegenüber den Geräten aus älteren Studien (CASELLA et al., 2002). Dies ermöglicht die einfache Untersuchung kapillärer Blutproben von Katzen (WESS & REUSCH, 2000b; ZEUGSWETTER et al., 2007). Aus dem humanmedizinischen Bereich ist bekannt, dass die Entnahmestelle der Blutprobe bei der Messung der Blutglukose die Resultate der Messung beeinflusst (SACKS et al., 2011). Zur Validierung der kapillären Glukosemessung bei Katzen liegen allerdings nur vereinzelt Studien vor (WESS & REUSCH, 2000b; ZEUGSWETTER et al., 2007; ZEUGSWETTER & BENESCH, 2008). Aufgrund der großen Unterschiede zwischen verschiedenen PBMG, sollten die Messwerte neuer Geräte mit denen einer Referenzmethode verglichen werden, um Vorhersagen darüber treffen zu können, ob das Gerät die Konzentration der Blutglukose über- oder unterschätzt (COHEN et al., 2009). Daher sind Studien zur Validierung neuer PBMG unabdingbar (COHEN et al., 2009).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Material

In dieser Studie wurden drei humanmedizinische und ein veterinärmedizinisches PBMG für den Einsatz zur Messung der Blutglukosekonzentration bei Katzen validiert. Es wurden 207 venöse Blutproben von Katzen untersucht. Zusätzlich wurden 98 kapilläre Blutproben zur Evaluation der kapillären Glukosemessung bei Katzen entnommen. Die Blutproben stammen von Katzen, die im Zeitraum von März 2013 bis Oktober 2013 in der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgestellt wurden und bei denen im Rahmen der Untersuchung und Behandlung der Tiere Blutentnahmen durchgeführt wurden. Eine Teilmenge der entnommenen venösen Blutprobe wurde zur Validierung der PBMG verwendet. Die Studie wurde als genehmigungspflichtiger Tierversuch mit der Nummer 55.2-1-54-2532-13 von der Regierung von Oberbayern genehmigt.

1.1. Patientengut

Die 207 untersuchten Blutproben stammen von 177 Katzen, die in der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgestellt wurden. Die Blutproben wurden 26 gesunden und 181 akut oder chronisch kranken Katzen entnommen.

Das Alter der Katzen lag zwischen fünf Monaten und 19 Jahren. Bei 24 Katzen lag keine Altersangabe vor. Vertretene Katzenrassen waren 149 Europäisch Kurzhaar, neun Perser, acht Maine Coon, sechs Norwegische Waldkatzen, fünf Britisch Kurzhaar, drei Siam, drei Abessinier, zwei Bengalkatzen, zwei Kartäuser, eine Birma, eine Russisch Blau, eine Somali, eine Britisch Langhaar, eine Europäisch Langhaar und eine Sibirische Waldkatze. Bei elf Katzen lag keine Angabe der Rasse vor. Es wurden Blutproben von 32 weiblich intakten, 30 männlich intakten, 60 weiblich kastrierten und 79 männlich kastrierten Katzen entnommen. Bei sechs Katzen lag keine Angabe des Geschlechts vor.

1.2. Referenzmethode

Die Evaluation der Richtigkeit der PBMG erfolgte durch den Vergleich der Glukosemesswerte der PBMG mit den Messwerten der Referenzmethode. Die

Referenzmessung der Blutglukosekonzentration wurde mit dem Gerät Cobas Integra® 400 plus (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) im Labor der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Dieses Gerät ist ein probenselektives Analysesystem, das zur quantitativen Bestimmung der Konzentrationen von Enzymen, Substraten, spezifischen Proteinen, Drogen, Medikamenten und Elektrolyten in Serum, Plasma, Urin, Liquor, Hämolysat und Vollblut eingesetzt werden kann.

Die Glukosekonzentration einer Probe wurde mittels der Hexokinase-Methode bestimmt. Der Messbereich des Gerätes für Glukose liegt bei 0,11 – 40 mmol/l (2 – 720 mg/dl). Die Ermittlung der Präzision der quantitativen Glukosebestimmung wurde vom Hersteller mit humanen Blutproben und Kontrollen in Form der Wiederholpräzision und der Zwischenpräzision mit zwei Kontrolllösungen durchgeführt (zwei Messdurchläufe pro Tag über 20 Tage). Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Präzision der Glukosekonzentrationsmessung des Cobas Integra® 400 plus (mmol/l = Millimol pro Liter, mg/dl = Milligramm pro Deziliter) (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, 2012).

	Kontrolllösung 1	Kontrolllösung 2
Mittelwert Glukosekonzentration	4,5 mmol/l (81,7 mg/dl)	13,5 mmol/l (243 mg/dl)
Intraassay- Variationskoeffizient	1,8 %	1,6 %
Interassay- Variationskoeffizient	2,1 %	2,0 %

Zur Erfassung der Richtigkeit des Gerätes erfolgte vom Hersteller zum einen ein Vergleich der Glukosekonzentrationsmesswerte des Cobas Integra® 400 plus aus Human-Serum- und -Plasma-Proben mit den aus handelsüblichen Glukosereagenzien bestimmten Messwerten des Gerätes. Zum anderen wurden die Konzentrationen der Glukosereagenzien mit einem Analysesystem eines anderen Herstellers gemessen und mit den Messwerten des Cobas Integra® 400 plus aus den Serum- und Plasmaproben verglichen (Tabelle 8).

Tabelle 8: Ergebnisse der Regressionsanalyse der Glukosekonzentrationsmessung des Cobas Integra® 400 plus (mmol/l = Millimol pro Liter, mg/dl = Milligramm pro Deziliter) (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, 2012).

	Cobas Integra® 400 plus	Anderes System
Probenanzahl	242	242
Glukosekonzentrationsbereich der Proben	4,01 – 35,3 mmol/l (72,3 – 636 mg/dl)	4,01 – 35,3 mmol/l (72,3 – 636 mg/dl)
Korrelationskoeffizient r	1,0	1,0
Lineare Regression	$y = 0,989x - 0,060 \text{ mmol/l}$	$y = 1,016x + 0,038 \text{ mmol/l}$
Passing-Bablok Regression	$y = 0,987x - 0,039 \text{ mmol/l}$	$y = 1,018x + 0,035 \text{ mmol/l}$

Das in der vorliegenden Studie verwendete Cobas Integra® 400 plus wurde nach Angaben des Herstellers kalibriert und auf Richtigkeit geprüft. Zur Prüfung der Richtigkeit der Glukosemessung wurden ferner zwei Kontrolllösungen mit definierter Glukosekonzentration verwendet. Im Zeitraum der Probenuntersuchung ergab sich für Kontrollmessungen mit einem Sollwert von 5,3 mmol/l Glukose eine relative Bias von -0,71 %. Kontrollmessungen mit einem Sollwert von 14,0 mmol/l ergaben eine relative Bias von -0,03 %.

1.3. Portable Blutglukosemessgeräte

In dieser Studie wurden drei humanmedizinische PBMG (Tabelle 9) für den Einsatz bei Katzen validiert. Desweiteren wurde ein veterinärmedizinisches PBMG beurteilt, das für die Bestimmung der Blutglukosekonzentration bei Katzen, Hunden und Pferden entwickelt wurde und für die jeweilige Tierart codiert werden kann (Tabelle 9). Alle untersuchten PBMG sind *in-vitro*-Diagnostika, die mit der CE-Kennzeichnung versehen und zur quantitativen Messung der Blutglukose im Rahmen der Kontrolle eines D. m. bestimmt sind. Die Bestimmung der Blutglukosekonzentration mittels humanmedizinischen PBMG soll laut Herstellern primär aus frischem Vollblut aus der Fingerspitze erfolgen. Bei stabilen Blutglukosewerten können alternative Körperstellen (Tabelle 9) als Blutentnahmestelle verwendet werden. Messungen der Blutglukosekonzentration mittels des veterinärmedizinischen PBMG sollen laut

Hersteller am Ohr oder an der Pfote der Katze oder nach Empfehlung des Tierarztes durchgeführt werden. Alle Geräte schalten sich bei Einführen eines Messstreifens ein und ziehen die Blutprobe automatisch in den Reaktionsbereich des Messstreifens. Die Anzeige der Blutglukosekonzentration kann bei allen Geräten durch den Anwender manuell auf mmol/l oder mg/dl eingestellt werden. Werden die Geräte nicht benutzt, schalten sich alle untersuchten PBMG nach 20 Sekunden bis 3 Minuten automatisch aus. Zur Kontrolle der ordnungsgemäßen Funktion des PBMG und der Messstreifen wird von den Herstellern entweder die Kalibrierung des Gerätes oder die Durchführung von Messungen mit Kontrolllösungen empfohlen und in bestimmten Fällen vorgeschrieben. Wird mit einer Standardlösung gemessen und das Messergebnis der Glukosekonzentration liegt innerhalb des vorgegebenen Zielbereichs der Kontrolllösung, funktioniert das PBMG ordnungsgemäß.

Tabelle 9: Technische Daten der vier in der vorliegenden Studie evaluierten portablen Blutglukosemessgeräte (GmbH = Gesellschaft mit beschränkter Haftung, Ltd. = Limited, Handelsges. m. b. H. = Handelsgesellschaft mit beschränkter Haftung, µl = Mikroliter, mmol/l = Millimol pro Liter, mg/dl = Milligramm pro Deziliter, °C = Grad Celcius, k. A. = keine Angabe, EDTA = Ethylendiamintetraacetat).

	GlucoMen® LX Plus	Bionano®	Precision Xceed	Gluco Calea
Hersteller	A. Menarini Diagnostics GmbH, Florenz, Italien	Biotest Medical Corporation, Taichung, Taiwan	Abbott Diabetes Care Ltd., Witney, Großbritannien	Med Trust Handelsges.m.b.H, Marz, Österreich
Messbare Substrate	Glukose, β-Hydroxybutyrat	Glukose	Glukose, β-Hydroxybutyrat	Glukose
Messmethode	Glukoseoxidase (amperometrisch)	Glukoseoxidase (amperometrisch)	Glukosedehydrogenase (amperometrisch)	Glukoseoxidase (amperometrisch)
Probenentnahmestelle	Fingerspitze, Handballen, Unterarm	Fingerspitze, Unterarm	Fingerspitze, Handballen, Unterarm, Oberarm	Ohr, Pfote
Probenvolumen	0,3 µl	1,0 µl	0,6 µl	0,5 µl
Probenart	Frisches kapillares Vollblut	Frisches kapillares Vollblut	Frisches kapillares Vollblut	Frisches kapillares Vollblut
Messdauer Glukose	4 Sekunden	6 Sekunden	5 Sekunden	5 Sekunden
Messbereich	1,1 – 33,3 mmol/l (20 – 600 mg/dl)	1,1 – 33,3 mmol/l (20 – 600 mg/dl)	1,1 – 27,8 mmol/l (20 – 500 mg/dl)	1,1 – 33,3 mmol/l (20 – 600 mg/dl)

	Glucomen® LX Plus	Bionano®	Precision Xceed	Glucocalca
Kalibrierung	Humanes Plasma	Humanes Plasma	Humanes Plasma	Felines Plasma
Speicherplatz	400 Messergebnisse	500 Messergebnisse	450 Messergebnisse	300 Messergebnisse
Betriebstemperatur	5 – 45 °C	10 – 40 °C	10 – 50 °C	10 – 40 °C
Relative Luftfeuchtigkeit	10 – 90 %	20 – 80 %	10 – 90 %	< 90 %
Meereshöhe	bis 3000 M. ü. N.	bis 1609 M. ü. N.	bis 2195 M. ü. N.	k. A.
Lagertemperatur	PBMG: -25 – 46 °C Messstreifen: 4 – 30 °C Kontrolllösungen: 2 – 30 °C	PBMG: 8 – 30 °C Messstreifen: 8 – 30 °C Kontrolllösungen: 8 – 30 °C	PBMG: -25 – 55 °C Messstreifen: 4 – 30 °C Kontrolllösungen: < 30 °C	PBMG: 0 – 70 °C Messstreifen: 4 – 30 °C Kontrolllösungen: 4 – 30 °C
Hämatokritbereich	25 – 60 %	32 – 56 %	30 – 60 %	35 – 55 %
Einflussfaktoren auf die Richtigkeit der Messergebnisse	Dehydratation, Hypertension, Schock, hyperosmolarer Zustand, Ketose,	Hyperglykämisch-hyperosmolarer Zustand, Ketose,	Dehydratation, Schock, hyperglykämisch-hyperosmolarer Zustand, Ketose,	Codierung (Tierart-spezifische Messung),

	Glucomen® LX Plus	Bionano®	Precision Xceed	Glucocalca
Einflussfaktoren auf die Richtigkeit der Messergebnisse	Hämatokrit, Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Höhe, elektromagnetische Strahlung, Sauerstoffdruck	Hämatokrit, Temperatur, Höhe, Luftfeuchtigkeit	Hämatokrit, Temperatur, Höhe, Luftfeuchtigkeit	Temperatur, Luftfeuchtigkeit
Nicht anwenden bei	schwer kranken Patienten, Neugeborenen, EDTA-antikoagulierten Blutproben, venösen Proben, Plasma, Serum	dehydrierten oder kritisch kranken Patienten, Neugeborenen	Neugeborenen, Proben mit Fluorid oder Oxalat, arteriellen oder venösen Proben, Serum oder Plasma	k. A.

2. Methoden

Die Bestimmung der Richtigkeit der venösen und kapillären Blutglukosemessung mittels PBMG erfolgte durch den Vergleich der Glukosemessergebnisse der PBMG aus Kapillarblut und venösem Vollblut mit den Messwerten der Referenzmethode aus den zugehörigen venösen Serum- und Plasmaproben. Die Übereinstimmung der Messwerte des PBMG GlucoMen® LX Plus aus Kapillarblut mit den Messwerten des PBMG aus venösen Vollblutproben wurde durch den Vergleich der Messwerte des PBMG aus beiden Blutprobenarten untersucht. Um die Vergleichbarkeit der Messwerte aller untersuchten PBMG aus venösen Vollblutproben ohne Antikoagulanzen mit den Ergebnissen der Geräte aus venösen, mit EDTA und Li-Heparin antikoagulierten Blutproben beurteilen zu können, wurden die Messwerte der PBMG aus den antikoagulierten Proben mit den Ergebnissen der PBMG aus venösen Vollblutproben ohne Antikoagulanzen verglichen. Die Richtigkeit der Messwerte der PBMG aus EDTA- und Li-Heparin-Proben wurde durch den Vergleich der Messwerte mit den Ergebnissen der Referenzmethode ermittelt. Desweiteren wurde der Einfluss des Hkt, des Glukose-, Triglyzerid-, Cholesterin-, Bilirubin-, Albumin-, Totalprotein-, Harnstoff- und Kreatiningehaltes der venösen Blutproben auf die Richtigkeit der Messergebnisse der PBMG aus venösen Vollblutproben untersucht. Zur Beurteilung der Präzision der PBMG wurden bei einem Teil der Proben Wiederholungsmessungen aus venösen Vollblutproben durchgeführt.

2.1. Probensammlung

Die venösen und kapillären Blutproben wurden bei Katzen entnommen, die in der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgestellt wurden und denen im Rahmen der Diagnostik venöse Blutproben entnommen wurden. Die Entnahme der kapillären Blutproben erfolgte dabei im Rahmen der Studie zusätzlich zu den medizinisch-indizierten venösen Blutentnahmen.

2.1.1. Gewinnung venöser Blutproben

Zur Gewinnung der venösen Blutproben wurde die *V. cephalica antebrachii* oder die *V. saphena medialis* nach Rasur des Fells und Desinfektion der Haut mit kodan® Tinktur forte (Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland) mit einer sterilen Einmalkanüle (BD Microlance™ 3, 20 G, 0,9 x 40 mm, Becton

Dickinson GmbH, Fraga, Spanien) punktiert und jeweils ca. 0,5 – 1 ml Blut freitropfend in einem 1,1 ml Micro-tube-Serum-Gel-Z-Röhrchen (Sarstedt AG & Co., Nürnberg, Deutschland) und einem 2 ml Tube-EDTA-Röhrchen (Sarstedt AG & Co., Nürnberg, Deutschland) aufgefangen. Bei einer geringen Zahl der Patienten wurden die venösen Blutproben gewonnen, während eine Venenverweilkanüle (VasoVet 22 G, 0,9 x 25 mm, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) in die *V. cephalica antebrachii* oder die *V. saphena medialis* eingelegt wurde. In den Fällen, in denen eine periphere venöse Blutentnahme nicht möglich war, wurde mittels einer sterilen Einmalkanüle (BD Microlance™ 3 22 G, 0,7 x 30 mm, Becton Dickinson GmbH, Fraga, Spanien) und aufgesetzter 2 ml Spritze (BD Discardit™ II, Becton Dickinson GmbH, Fraga, Spanien) Blut aus der *V. jugularis* entnommen und unmittelbar nach der Entnahme in die Probenröhrchen überführt. Um die Richtigkeit der PBMG im hypoglykämischen Bereich untersuchen zu können, wurde bei 38 Proben zusätzlich jeweils ca. 0,5 ml venöses Blut in zwei mit Lithium-Heparin (Li-Heparin) beschichteten 1,3 ml Micro-tube-LH-Röhrchen (Sarstedt AG & Co., Nürnberg, Deutschland) gesammelt. Während allen Probenentnahmen wurde zur Messung der Blutglukosekonzentration mittels PBMG ein Tropfen Vollblut freitropfend aus der Vene auf einem Objektträger (Glaswarenfabrik Karl Hecht GmbH & Co. KG, Sondheim, Deutschland) aufgefangen.

2.1.2. Gewinnung kapillärer Blutproben

Bei 98 Katzen wurde zusätzlich zur venösen Blutentnahme eine kapilläre Blutprobe entnommen. Dabei wurde zunächst die Ohrmuschel der Katze mit einem trockenen Wattetupfer gereinigt und durch leichtes Massieren hyperämisiert. Anschließend wurde mit der Stechhilfe Glucoject (Owen Mumford Ltd., Woodstock, England) und einer, in die Stechhilfe eingelegten, sterilen Einmallanzette (Glucoject Lancets, Owen Mumford Ltd., Woodstock, England) die Innenseite der Ohrmuschel punktiert. In den Fällen, in denen der so generierte Blutropfen zu klein für eine Messung mittels PBMG war, wurde durch leichtes Massieren der Ohrmuschelbasis in Richtung Punktionsstelle das Blutprobenvolumen vergrößert.

2.2. Probenuntersuchung

Die Untersuchung der entnommenen Blutproben erfolgte in mehreren Schritten. Während und unmittelbar nach der Blutprobenentnahme wurde die Glukosekonzentration mit allen vier PBMG aus venösem Vollblut, aus mit EDTA und Li-Heparin antikoagulierten Blutproben, und mit dem PBMG GlucoMen® LX Plus zusätzlich aus Kapillarblut, gemessen. Zur Bestimmung der Glukosekonzentration aus Serum und Plasma, des Hkt und der Triglyzerid-, Cholesterin-, Bilirubin-, Albumin-, Totalprotein-, Harnstoff- und Kreatininkonzentration wurden die venösen Blutproben nach der Entnahme in das Labor der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München verbracht und dort bearbeitet und untersucht. Das jeweilige zweite Li-Heparin-Röhrchen einer Blutentnahme wurde ebenfalls in das Labor verbracht und dort bei Raumtemperatur gelagert, um durch den Vorgang der präanalytischen Glykolyse hypoglykämische Blutproben zu erzeugen.

2.2.1. Messung der Blutglukosekonzentration

Die Bestimmung der Blutglukosekonzentrationen erfolgte zum einen mit den zu evaluierenden PBMG aus unterschiedlichen Blutprobenarten. Zum anderen wurde der Glukosegehalt der venösen Blutproben mit der Referenzmethode gemessen.

2.2.1.1. Referenzmethode

Zur Evaluation der Richtigkeit der Messwerte der PBMG aus venösen Blutproben mit und ohne Antikoagulanzen und aus Kapillarblutproben wurde die Referenzmessung der Glukosekonzentration aus den Seren der venösen Blutproben durchgeführt. Die Referenzmessung der Glukosekonzentration der erzeugten hypoglykämischen Blutproben erfolgte aus dem Plasma der Li-Heparin-Proben. Bei 35 Blutproben wurden Parallelmessungen der Glukosekonzentration aus Serum und Li-Heparin-Plasma derselben venösen Blutprobe mit dem Referenzgerät durchgeführt, um die Vergleichbarkeit der Messergebnisse der Referenzmethode aus beiden Blutprobenarten beurteilen zu können.

Die Messung der Blutglukosekonzentration aus Serum und Li-Heparin-Plasma erfolgte mit dem Cobas Integra® 400 plus mittels Absorptionsphotometrie im Labor der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, nachdem die Blutproben mit der Zentrifuge Universal 32 R (Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland) für fünf Minuten bei 4000

Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und das Serum oder Plasma abgetrennt worden war.

2.2.1.2. Portable Blutglukosemessgeräte

Die Studie wurde zur Validierung humanmedizinischer PBMG mit geringem Blutprobenvolumen konzipiert und mit den oben genannten drei humanmedizinischen Geräten begonnen. Das veterinärmedizinische PBMG Gluco Calea wurde zu einem späteren Zeitpunkt in die Studie aufgenommen, da es erst zu diesem Zeitpunkt kommerziell verfügbar war. Daher wurde mit diesem PBMG eine geringere Anzahl an Blutproben untersucht. Die Messung der Blutglukose wurde bei allen Proben mit einem Gerät des jeweiligen PBMG durchgeführt. Die Geräte wurden immer am selben Ort nach Angaben der Hersteller gelagert und unmittelbar vor der Blutprobenentnahme mit einem Messstreifen bereit gelegt. Im Zuge der venösen Blutprobenentnahme wurde die Glukosekonzentration mit den PBMG aus dem entnommenen venösen Vollblut tropfen bestimmt. Dabei wurde die Reihenfolge der Geräte systematisch abgewechselt. Nach der ersten Messung aller PBMG aus dem venösen Vollblut wurde mit denselben Geräten in gleicher Reihenfolge wie zuvor je eine zweite Glukosemessung aus demselben venösen Vollblut tropfen durchgeführt. Im Anschluss an die venöse Blutprobenentnahme wurde die Glukosekonzentration aus einer kapillären Blutprobe mit dem PBMG GlucoMen® LX Plus gemessen. Die Messung der kapillären Glukosekonzentration wurde aus tierschutz-relevanten Gründen nur mit einem der PBMG durchgeführt, da das Volumen einer kapillären Blutprobe nicht für Messungen mit mehreren PBMG ausreichte und somit mehrmalige Punktionen notwendig gewesen wären. Die Auswahl des PBMG für die kapilläre Messung fiel auf das GlucoMen® LX Plus, da es das geringste Probenvolumen von allen untersuchten PBMG erforderte und dadurch besonders geeignet für die kapilläre Glukosemessung bei Katzen war.

Die Glukosekonzentration der entnommenen zweiten venösen Li-Heparin-Probe wurde mit allen PBMG bestimmt, nachdem die Proben durch Glykolyse bei Raumtemperatur hypoglykämisch geworden waren. Tabelle 10 enthält eine Übersicht über die entnommenen Blutprobenarten, die aus der jeweiligen Probe untersuchten Laborparameter und die Messmethode der Glukosekonzentration.

Tabelle 10: Entnommene Blutprobenarten und daraus bestimmte Laborparameter. Die Messmethode der Glukosekonzentration ist jeweils in Klammern angegeben (Glukosekonz. = Glukosekonzentration, PBMG = portables Blutglukosemessgerät, Hkt = Hämatokrit, EDTA = Ethylendiamintetraacetat, Li-Heparin = Lithium-Heparin, Ref = Referenzmethode).

Blutprobenart	Laborparameter
Venöses Vollblut	Glukosekonz. (alle vier PBMG)
Kapillarblut	Glukosekonz. (GlucoMen® LX Plus)
Venöses Serum	Glukosekonz. (Ref), Triglyzerid-, Cholesterin-, Bilirubin-, Albumin-, Totalprotein-, Harnstoff-, Kreatinin-konzentration
Venöses EDTA-Blut	Glukosekonz. (alle vier PBMG), Hkt
Venöses Li-Heparin-Blut (sofort nach Entnahme und nach Glykolyse)	Glukosekonz. (alle vier PBMG)
Venöses Li-Heparin-Plasma (sofort nach Entnahme und nach Glykolyse)	Glukosekonz. (Ref)

Wurde bei einer Messung mit PBMG die Anzeige „Hi“ verzeichnet, wurde die vom Hersteller des jeweiligen PBMG angegebene maximal messbare Glukosekonzentration als Messwert in die Datendokumentation aufgenommen. Entsprechend wurde bei der Anzeige „Lo“ die minimal messbare Glukosekonzentration eingetragen.

2.2.1.2.1. Kontrolle der Blutglukosemessgeräte und Blutglukosemessstreifen

In dieser Studie wurden für jedes PBMG separate Kontrollen mit den zugehörigen Kontrolllösungen laut Angaben der Hersteller in den jeweiligen Bedienungsanleitungen der PBMG, der Kontrolllösungen und der Messstreifen durchgeführt. Alle Geräte lagen bei den durchgeführten Kontrollen in den angegebenen Zielbereichen. Das PBMG Precision Xceed wurde zusätzlich nach Angabe des Herstellers bei Anbruch jeder neuen Messstreifenpackung mit einem Kalibrationsstreifen kalibriert.

2.2.1.2.2. Einfluss von Ethylendiamintetraacetat und Lithium-Heparin

Um den Einfluss des Antikoagulans EDTA in Blutproben auf die Richtigkeit der Messergebnisse der PBMG aus venösen Vollblutproben beurteilen zu können, wurde unmittelbar nach der Messung aus venösem Vollblut mit jedem PBMG die Glukosekonzentration der in EDTA-Röhrchen gesammelten venösen Blutprobe gemessen. Zur Beurteilung des Einflusses des Antikoagulans Li-Heparin wurde unmittelbar nach der Messung aus EDTA-Blutproben die Glukosekonzentration mittels PBMG aus den in Li-Heparin-Röhrchen gesammelten venösen Blutproben bestimmt.

2.2.1.2.3. Einfluss der Glukosekonzentration

Die mittels PBMG gemessenen Glukosekonzentrationen der venösen Blutproben wurden in drei Gruppen eingeteilt, um die Richtigkeit der Messwerte der PBMG aus venösen Vollblutproben bei erniedrigten, normalen und erhöhten Blutglukosekonzentrationen evaluieren zu können. Massgeblich für die Zuordnung der jeweiligen Blutprobe zu einer der Gruppen, war die mittels Referenzmethode gemessene Blutglukosekonzentration. Die Festlegung der Konzentrationsbereiche der einzelnen Gruppen erfolgte anhand von in einer früheren Studie ermittelten Grenzwerten zur Beurteilung der Blutglukosekonzentration bei Katzen (HARTMANN, 1990). Demnach lagen Glukosekonzentrationen von 0,0 – 3,5 mmol/l im hypoglykämischen Bereich, Werte von 3,6 – 6,9 mmol/l im normoglykämischen und Glukosekonzentrationen > 6,9 mmol/l im hyperglykämischen Bereich.

2.2.1.2.4. Einfluss des Hämatokrits

Um den Einfluss des Hkt der Blutprobe auf die Richtigkeit der Glukosemessung mit PBMG aus venösen Vollblutproben beurteilen zu können, wurde bei allen Proben der Hkt aus mit EDTA antikoagulierten Blutproben bestimmt. Die Messung des Hkt erfolgte mit dem Gerät Sysmex XT 2000 i (Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt, Deutschland) mittels Fluoreszenz-Durchflusszytometrie oder manuell. Bei der manuellen Hämatokritbestimmung wurde ein Teil der Blutprobe in Hämatokrit-Kapillaren mit Na-Heparin (Hirschmann Laborgeräte GmbH & Co. KG Eberstadt, Deutschland) gesaugt und mit der Zentrifuge Haematokrit 210 (Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland) bei 130 000 Umdrehungen pro Minute über fünf

Minuten zentrifugiert. Im Anschluss wurde mit Hilfe einer Auswertscheibe der Hkt ermittelt. Bei 19 Blutproben wurde der Hkt zeitgleich mit dem Sysmex XT 2000 i und der manuellen Methode bestimmt, um die Vergleichbarkeit der Messergebnisse beider Messmethoden beurteilen zu können.

2.2.1.2.5. Einfluss von Serumchemieparametern

Aus den venösen Serumproben wurde bei 203 Proben die Triglyzerid- und Cholesterinkonzentration mit dem Cobas Integra[®] 400 plus Analysegerät bestimmt. Je nach medizinischer Indikation im Rahmen weiterer Diagnostik, wurde die Bilirubinkonzentration bei 92 Blutproben, die Albumin- und Totalproteinkonzentration bei 91 Blutproben und die Harnstoff- und Kreatininkonzentration bei 118 Blutproben mit dem Cobas Integra[®] 400 plus im Serum bestimmt. Die Messung der Konzentrationen der untersuchten Serumchemieparameter erfolgte dabei durch Absorptionsphotometrie.

2.2.2. Ausschluss von Proben

Wurde bei einer der Messungen mit PBMG wiederholt eine Fehlermeldung angezeigt, wurde diese bei der Datendokumentation vermerkt. Bei der statistischen Auswertung der Messergebnisse der PBMG wurden diese Proben aus der Ermittlung der Richtigkeit und Präzision der Geräte ausgeschlossen.

2.3. Statistische Auswertung

Die Validierung der vier untersuchten PBMG erfolgte anhand der Ermittlung der Richtigkeit und Präzision der Geräte und anhand der Kriterien der ISO-Norm 15197:2013. Jedes PBMG wurde einzeln untersucht. Die Ergebnisse der Auswertung wurden im Anschluss an die Berechnung und grafische Darstellung vergleichend zusammengefasst.

Alle gemessenen Blutparameterkonzentrationen und Patientendaten wurden in Tabellen der Tabellenkalkulationssoftware Microsoft Office Excel[®] 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, Vereinigte Staaten von Amerika) dokumentiert und für die statistische Auswertung in die Statistikprogramme IBM[®] SPSS[®] Statistics 21 (Fa. SPSS Inc., Chicago, Vereinigte Staaten von Amerika), MedCalc[®] 12 (MedCalc Software, Ostend, Belgien) und GraphPad Prism[®] 5.04 (Fa. GraphPad Software Inc., La Jolla, USA) übertragen. Das Signifikanzniveau lag für alle Tests bei $\alpha = 0,05$ mit einem Konfidenzniveau von 0,95.

2.3.1. Auswertung und grafische Darstellung

Der Vergleich folgender Messwertepaare wurde in Form von Streudiagrammen mit Hilfe der Tabellenkalkulationssoftware Microsoft Office Excel[®] 2007 dargestellt:

- Messwerte der PBMG aus venösen Vollblutproben ohne Antikoagulanzen *versus* Messwerte der Referenzmethode aus Serum
- Messwerte der PBMG aus venösen EDTA-Blutproben *versus* Messwerte der PBMG aus venösen Vollblutproben ohne Antikoagulanzen
- Messwerte der PBMG aus venösen EDTA-Blutproben *versus* Messwerte der Referenzmethode aus Serum
- Messwerte der PBMG aus venösen Li-Heparin-Proben *versus* Messwerte der PBMG aus venösen Vollblutproben ohne Antikoagulanzen
- Messwerte der PBMG aus venösen Li-Heparin-Proben *versus* Messwerte der Referenzmethode aus Serum
- Messwerte der PBMG aus venösen, hypoglykämischen Li-Heparin-Proben *versus* Messwerte der Referenzmethode aus Plasma
- Messwerte des PBMG GlucoMen[®] LX Plus aus Kapillarblutproben *versus* Messwerte des PBMG GlucoMen[®] LX Plus aus venösen Vollblutproben ohne Antikoagulanzen
- Messwerte des PBMG GlucoMen[®] LX Plus aus Kapillarblutproben *versus* Messwerte der Referenzmethode aus Serum

In den Streudiagrammen wurden die Winkelhalbierende, die lineare Regressionsgerade mit linearer Regressionsgleichung und das Bestimmtheitsmaß R^2 eingezeichnet. Die Winkelhalbierende entsprach der absoluten Übereinstimmung der Messwerte. Die lineare Regressionsgleichung wurde in der Formel $y = ax + b$ angegeben, wobei a die Steigung der Geraden und b den Schnittpunkt der Geraden mit der Y-Achse angab. Mit Hilfe der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde untersucht, ob signifikante proportionale oder lineare (systematische) Abweichungen zwischen den jeweils verglichenen Messwerten vorlagen. Die Regressionsgleichung der Analyse nach

Passing-Bablok wurde entsprechend der linearen Regressionsgleichung in der Formel $y = ax + b$ angegeben. Die Prüfung auf Signifikanz erfolgte anhand der Interpretation der durch das Statistikprogramm MedCalc[®] 12 berechneten jeweiligen Konfidenzintervalle bei einem Konfidenzniveau von 0,95. Signifikante Abweichungen der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok und damit ein proportionaler Unterschied der Variablen x und y lagen vor, wenn die berechneten Konfidenzintervalle das Optimum 1 nicht einschlossen. Signifikante Abweichungen des Schnittpunktes der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok mit der Y-Achse (systematischer Unterschied der Variablen x und y) lagen vor, wenn das Optimum 0 nicht innerhalb der Konfidenzintervalle lag.

Zur Quantifizierung der Streuung, der in den Streudiagrammen dargestellten Messwerte, wurden die Standardabweichungen mittels einfaktorieller Varianzanalyse des Statistikprogrammes IBM[®] SPSS[®] Statistics 21 berechnet. Die Ergebnisse wurden tabellarisch angegeben.

Die Evaluation der Richtigkeit der PBMG erfolgte durch die Berechnung der mittleren Differenz der Messwerte der PBMG von den Messwerten der Referenzmethode (Bias) mit Hilfe des Statistikprogrammes IBM[®] SPSS[®] Statistics 21. Zur Berechnung der Differenz eines einzelnen Messwertepaares wurden die Messwerte der Referenzmethode von den Messwerten der PBMG subtrahiert. Messwerte des PBMG lagen bei positiver Bias demnach durchschnittlich über den Messwerten der Referenzmethode und bei negativer Bias im Durchschnitt unter den Ergebnissen der Referenzmessung.

Die Präzision der Wiederholungsmessungen der PBMG wurde in Form des Intraassay-Variationskoeffizienten der Messergebnisse aus venösen Vollblutproben bestimmt. Der jeweilige Intraassay-Variationskoeffizient wurde berechnet, indem die Standardabweichung (SD) durch den Mittelwert der Messwerte der Wiederholungsmessungen dividiert und mit 100 multipliziert wurde.

Die Bias und Streuung der PBMG aus venösen Vollblutproben wurde durch Darstellung der Differenz der einzelnen Messwerte (PBMG minus Referenzmethode) gegen den Mittelwert der jeweiligen Messwertepaare mittels der Statistiksoftware GraphPad Prism[®] 5.04 in Form von Bland-Altman-Plots veranschaulicht. Wurde bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok ein

proportionaler Zusammenhang der verglichenen Methoden festgestellt, wurden nur die relativen Werte der Bias und der SD angegeben und für die Erstellung des Bland-Altman-Plots verwendet. Lag kein statistisch signifikanter proportionaler Zusammenhang vor, wurden die absoluten und relativen Werte der Bias und SD angegeben und die absoluten Werte für die Erstellung der Bland-Altman-Plots verwendet.

Der Einfluss der Antikoagulanzen auf die Messergebnisse der PBMG wurde untersucht, indem einerseits die Messwerte der PBMG aus antikoagulierten Blutproben mit den Messergebnissen aus den zugehörigen venösen Vollblutproben verglichen wurden. Zum Anderen wurden die Ergebnisse der antikoagulierten Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode verglichen. Die grafische Darstellung mittels Streudiagrammen und statistische Berechnung der Bias und SD erfolgte wie oben beschrieben.

Der Zusammenhang der Konzentration der unterschiedlichen Laborparameter mit der Messabweichung der PBMG wurde mittels Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Kendall-Tau auf statistische Signifikanz untersucht. Wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang der Messabweichung eines PBMG mit der Höhe der Glukosekonzentration oder der Höhe des Hkt festgestellt, wurde für diese Parameter die jeweilige Bias des PBMG für die drei Bereiche erniedrigte, normale und erhöhte Konzentration des Parameters berechnet und tabellarisch angegeben.

Für das PBMG GlucoMen® LX Plus wurden zusätzlich die Messwerte aus kapillären Blutproben mit den Messwerten des PBMG aus venösen Vollblutproben und mit den Ergebnissen der Referenzmessung aus Serum verglichen. Die grafische Darstellung mittels Streudiagrammen und statistische Berechnung der Bias und SD erfolgte wie oben beschrieben.

2.3.2. Beurteilung nach ISO-Norm 15197:2013

Die Messergebnisse der PBMG aus venösen Vollblutproben ohne Antikoagulanzen und die Messergebnisse des GlucoMen® LX Plus aus Kapillarblutproben wurden mittels der nach ISO-Norm 15197:2013 anerkannten Consensus EGA beurteilt. Dies erfolgte durch die Berechnung der relativen und absoluten Anzahl der Messwerte der PBMG, die den Zonen A und B und Zone C, D und E zugeordnet wurden. In Anlehnung an die Kriterien der ISO-Norm

15197:2013 zur Validierung portabler Blutglukosemessgeräte wurden zusätzlich die absolute und relative Anzahl der Messungen des jeweiligen PBMG berechnet, die innerhalb der maximal erlaubten Messabweichung lag. Diese Berechnung wurde für die Messungen jedes PBMG aus venösen Vollblutproben und für die Messungen des GlucoMen[®] LX Plus aus Kapillarblutproben durchgeführt.

IV. ERGEBNISSE

1. Validierung der portablen Blutglukosemessgeräte

In dieser Studie wurden 207 venöse und 98 kapilläre Blutproben von Katzen untersucht. Von den 207 venösen Blutproben wurden bei 100 Proben Wiederholungsmessungen durchgeführt. 33 der 207 Proben wurden nach Glykolyse erneut untersucht. Daher war die Anzahl ausgewerteter Messungen größer als die Anzahl entnommener Blutproben. Der mittels Referenzmethode bestimmte Glukosekonzentrationsbereich der venösen Proben betrug 0,0 – 35,1 mmol/l.

1.1. Referenzmethode

Der Vergleich von 35 Messungen der Referenzmethode aus Serum und Plasma ergab eine Bias von -0,1 mmol/l und eine SD von 0,7 mmol/l zwischen beiden Blutprobenarten.

1.2. Portable Blutglukosemessgeräte

Die Auswertung und grafische Darstellung der Messergebnisse der vier untersuchten PBMG erfolgte für jedes Gerät in gleicher Weise. Die mit dem PBMG GlucoMen® LX Plus durchgeführten kapillären Messungen der Glukosekonzentration wurden zusätzlich evaluiert. Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Anzahl der Messwerte für jedes PBMG.

Tabelle 11: Anzahl der Messwerte der portablen Blutglukosemessgeräte für jede Blutprobenart inklusive Wiederholungsmessungen einer Blutprobe (PBMG = portables Blutglukosemessgerät, EDTA = Ethylendiamintetraacetat, Li-Heparin = Lithium-Heparin).

PBMG	Messwerte aus venösem Vollblut	Messwerte aus EDTA-Blut	Messwerte aus Li-Heparin-Blut	Messwerte aus Kapillarblut
GlucoMen® LX Plus	274	170	69	98
Bionano®	270	165	69	0

PBMG	Messwerte aus venösem Vollblut	Messwerte aus EDTA-Blut	Messwerte aus Li-Heparin- Blut	Messwerte aus Kapillarblut
Precision Xceed	265	167	69	0
Gluco Calea	60	26	61	0

1.2.1. GlucoMen® LX Plus

Mit dem PBMG GlucoMen® LX Plus wurden insgesamt 274 Messungen aus venösen Vollblutproben ohne Antikoagulans, 170 Messungen aus venösen Blutproben mit EDTA, 69 Messungen aus venösen Blutproben mit Li-Heparin und 98 Messungen aus Kapillarblutproben durchgeführt. Bei drei von sieben der Messungen des PBMG GlucoMen® LX Plus, bei denen „Lo“ angezeigt wurde, lag die Glukosekonzentration laut Referenzmethode in dem vom Hersteller angegebenen Messbereich dieses PBMG. Fehlermeldungen des GlucoMen® LX Plus wurden bei fünf der 274 Messungen aus venösen Vollblutproben und bei acht der 170 Messungen aus mit EDTA antikoagulierten Blutproben sowie bei zwei der 98 Messungen aus kapillären Blutproben dokumentiert.

1.2.1.1. Messung aus Vollblut

Die Validierung der Messwerte des PBMG GlucoMen® LX Plus aus venösen Vollblutproben ist in Abbildung 2, Tabelle 12 und Abbildung 3 dargestellt.

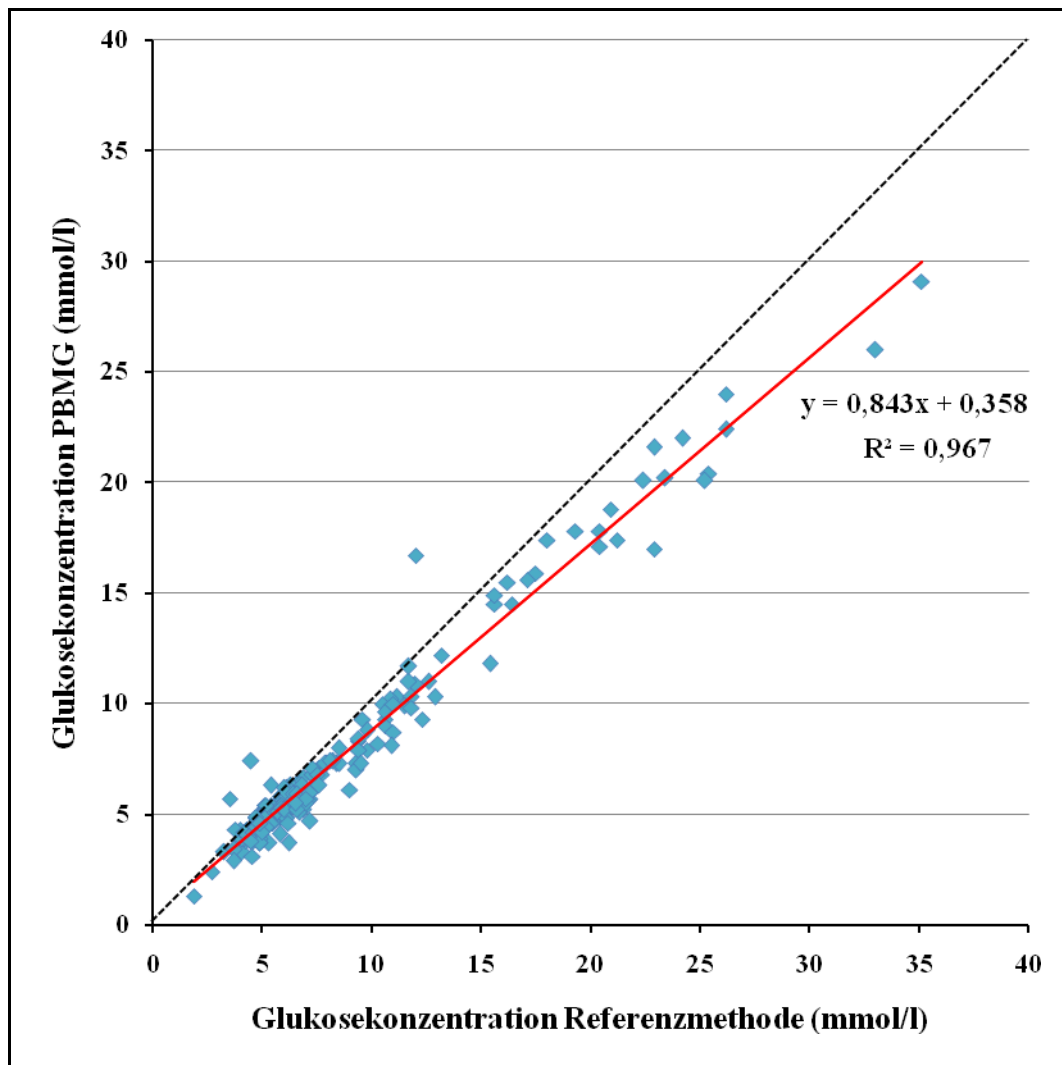


Abbildung 2: Glukosekonzentration der 199 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes GlucoMen® LX Plus aus venösen Vollblutproben in mmol/l (Y-Achse) versus Glukosekonzentration der Messwerte der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok lautete $y = 0,871x + 0,156$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde eine signifikante Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok festgestellt. Die Abweichung des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse war nicht signifikant (Kapitel III.2.3.1).

Tabelle 12: Richtigkeit und Präzision der Messergebnisse des portablen Blutglukosemessgerätes GlucoMen® LX Plus aus venösen Vollblutproben. Die unterschiedliche Probenanzahl ergibt sich durch die Berechnung des Itraassay-Variationskoeffizienten aus den Wiederholungsmessungen im Gegensatz zur Berechnung der Bias und der SD, die aus Einzelmessungen ermittelt wurde (SD = Standardabweichung, CV = Variationskoeffizient).

Probenanzahl	Bias (%)	SD (%)	Intraassay-CV (%)
199	-10,3	11,8	
140			6,5

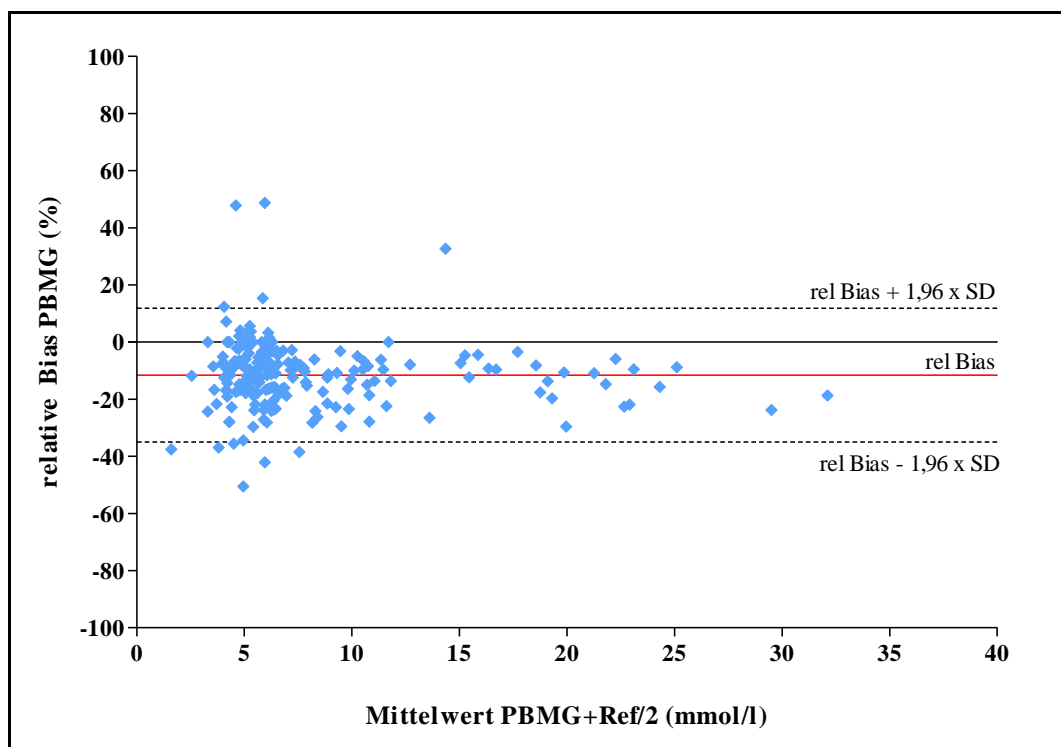


Abbildung 3: Bland-Altman-Plot der relativen Bias der 199 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) GlucoMen® LX Plus aus venösen Vollblutproben in % (Y-Achse) versus Mittelwert der Messungen des GlucoMen® LX Plus und der Messungen der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) mit Übereinstimmungsgrenzen ($\text{rel Bias} \pm 1,96 \times \text{SD}$) (Ref = Referenzmethode, mmol/l = Millimol pro Liter, rel = relative, SD = Standardabweichung).

1.2.1.1.1. Einfluss von Antikoagulanzen

Der Zusammenhang der Messergebnisse des PBMG aus mit EDTA antikoagulierten venösen Blutproben mit den Messergebnissen des PBMG aus den zugehörigen venösen Vollblutproben ist in Abbildung 4 dargestellt. Abbildung 5 zeigt den Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus EDTA-

Blutproben mit den Messergebnissen der Referenzmethode. Die Ergebnisse des Einflusses von Li-Heparin sind in Abbildung 6 und Abbildung 7 dargestellt. Der Vergleich der Messwerte des PBMG aus hypoglykämischen, mit Li-Heparin antikoagulierten venösen Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode aus Plasma ist in Abbildung 8 veranschaulicht.

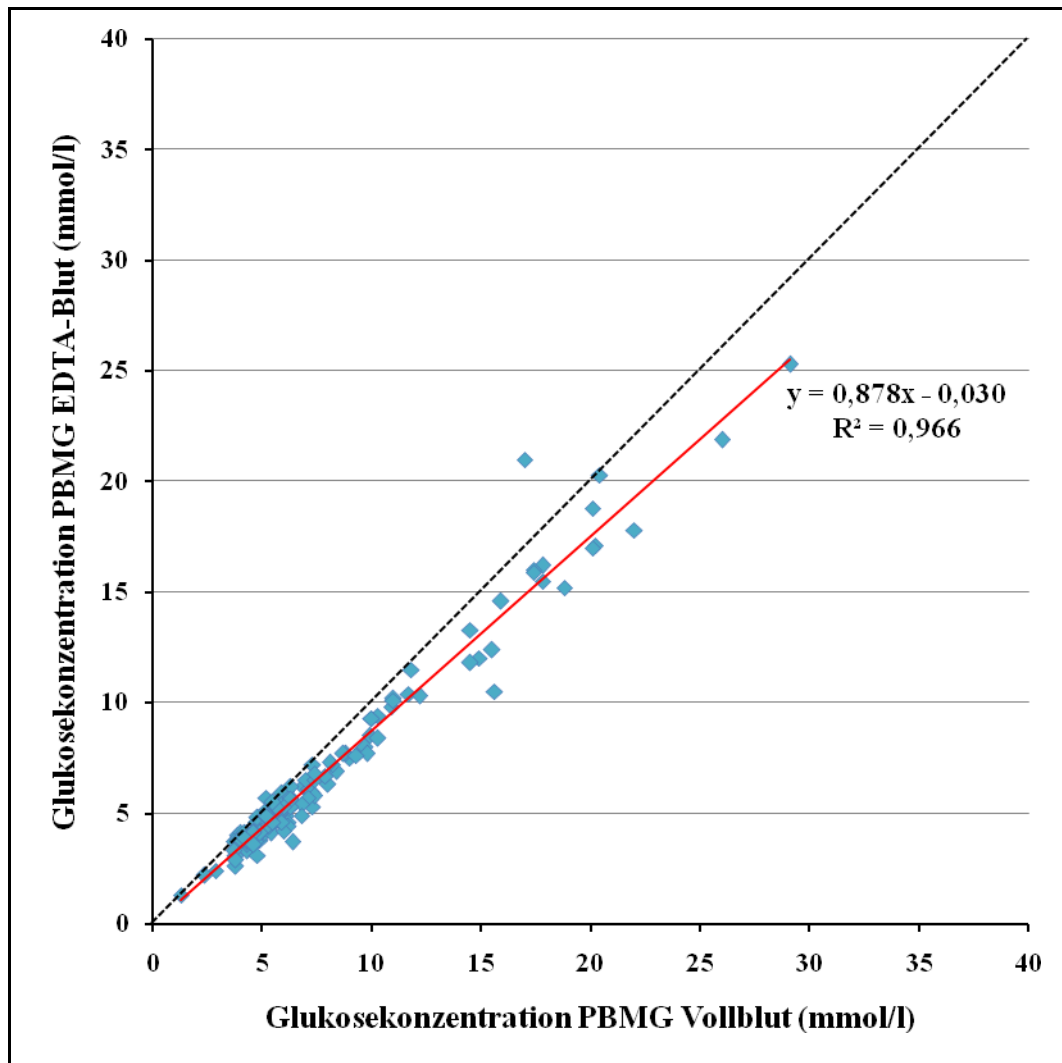


Abbildung 4: Glukosekonzentration der 163 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) GlucoMen® LX Plus aus venösen EDTA-Proben in mmol/l (Y-Achse) *versus* Glukosekonzentration der Messwerte des GlucoMen® LX Plus aus venösen Vollblutproben in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok lautete $y = 0,875x + 0,013$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde eine signifikante Abweichung

der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok festgestellt. Die Abweichung des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse war nicht signifikant (Kapitel III.2.3.1). Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus 163 venösen EDTA-Blutproben mit den Messwerten des PBMG aus den zugehörigen venösen Vollblutproben ergab eine relative Bias von 13,0 % mit einer SD von 12,8 %.

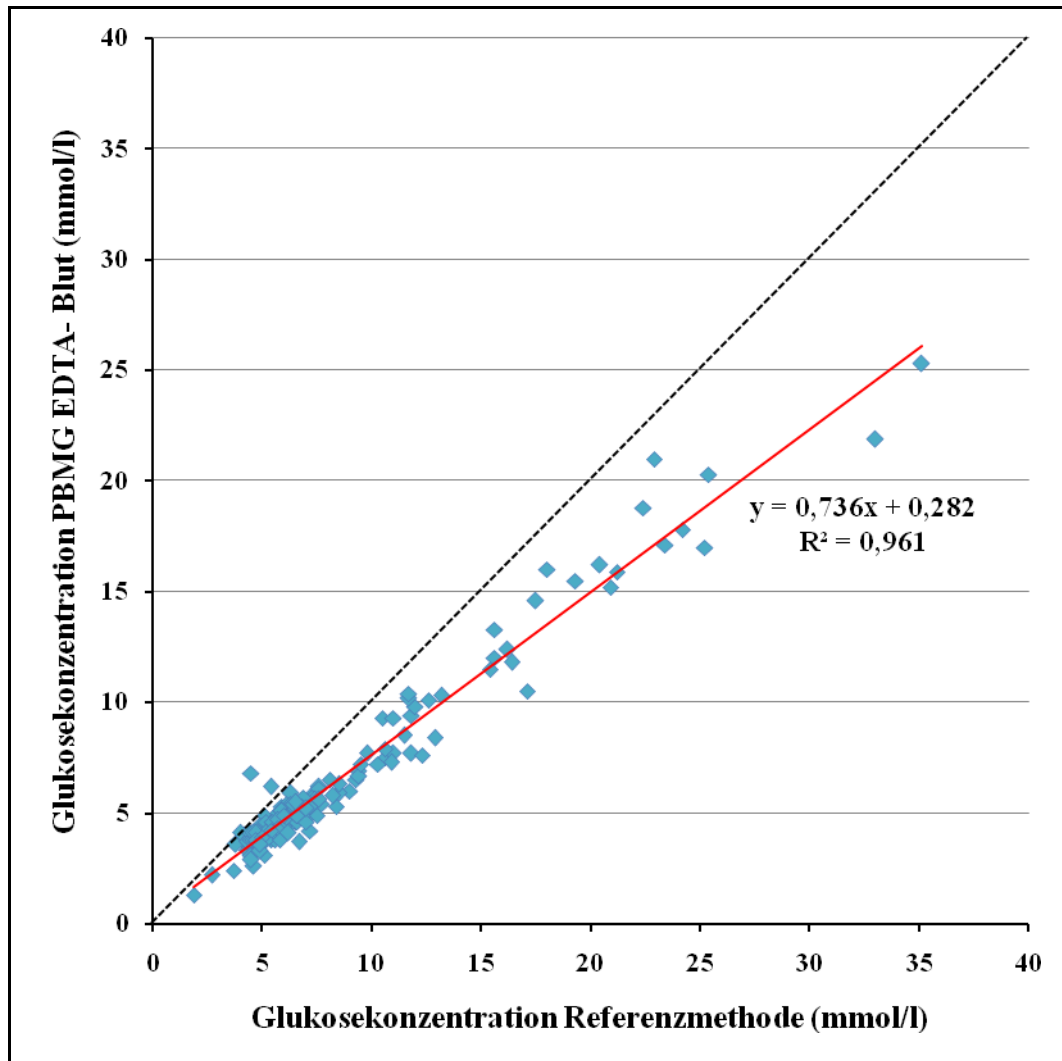


Abbildung 5: Glukosekonzentration der 161 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) GlucoMen® LX Plus aus venösen EDTA-Proben in mmol/l (Y-Achse) versus Glukosekonzentration der Messwerte der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok lautete $y = 0,734x + 0,223$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde eine signifikante Abweichung

der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok und des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse festgestellt (Kapitel III.2.3.1). Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus 161 venösen EDTA-Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode ergab eine relative Bias von -22,1 % mit einer SD von 10,5 %.

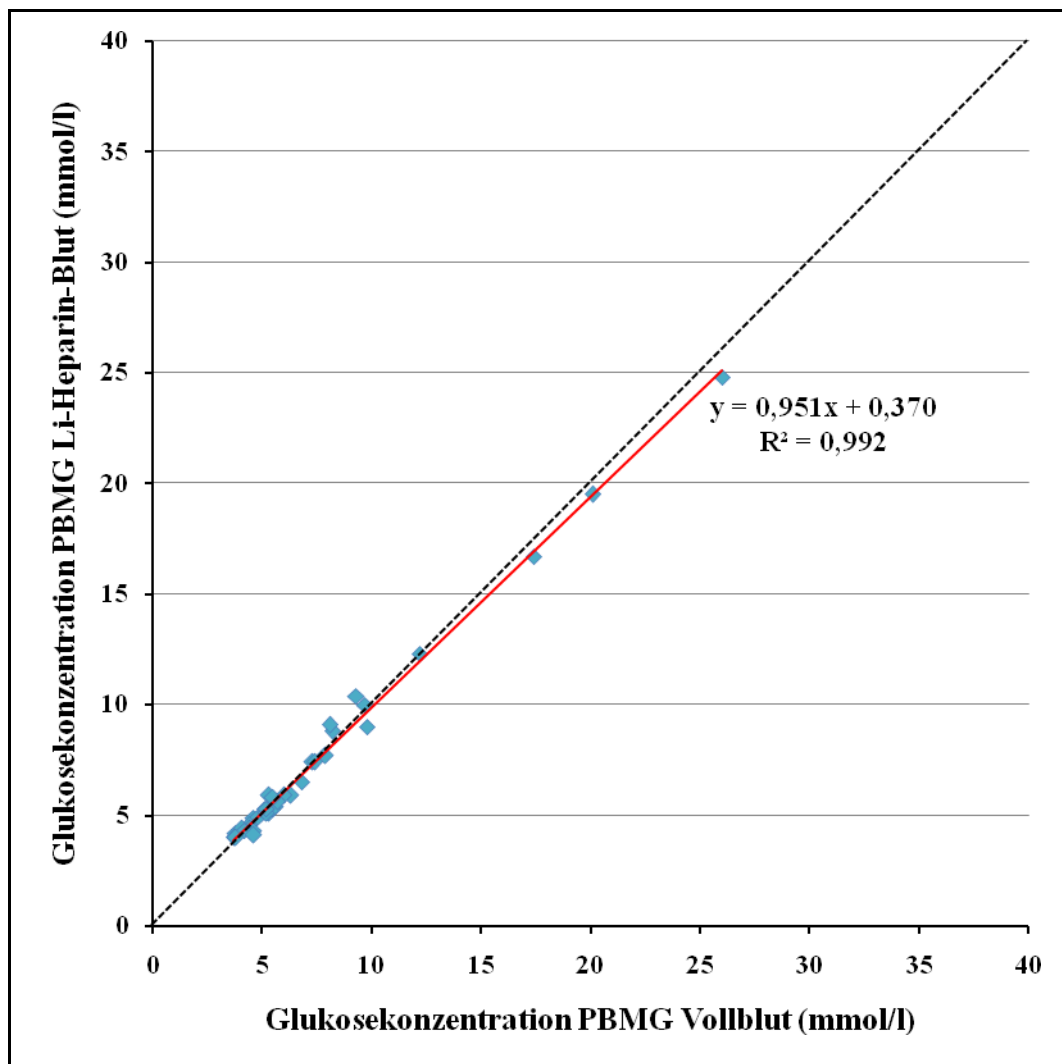


Abbildung 6: Glukosekonzentration der 35 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) GlucoMen® LX Plus aus venösen Li-Heparin-Proben in mmol/l (Y-Achse) *versus* Glukosekonzentration der Messwerte des GlucoMen® LX Plus aus venösen Vollblutproben in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok lautete $y = 0,958x + 0,303$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde keine signifikante

Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok festgestellt. Die Abweichung des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse war signifikant (Kapitel III.2.3.1). Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus 35 venösen Li-Heparin-Blutproben mit den Messwerten des PBMG aus den zugehörigen venösen Vollblutproben ergab eine absolute Bias von 0,0 mmol/l mit einer SD von 0,5 mmol/l und eine relative Bias von 1,1 % mit einer SD von 6,0 %.

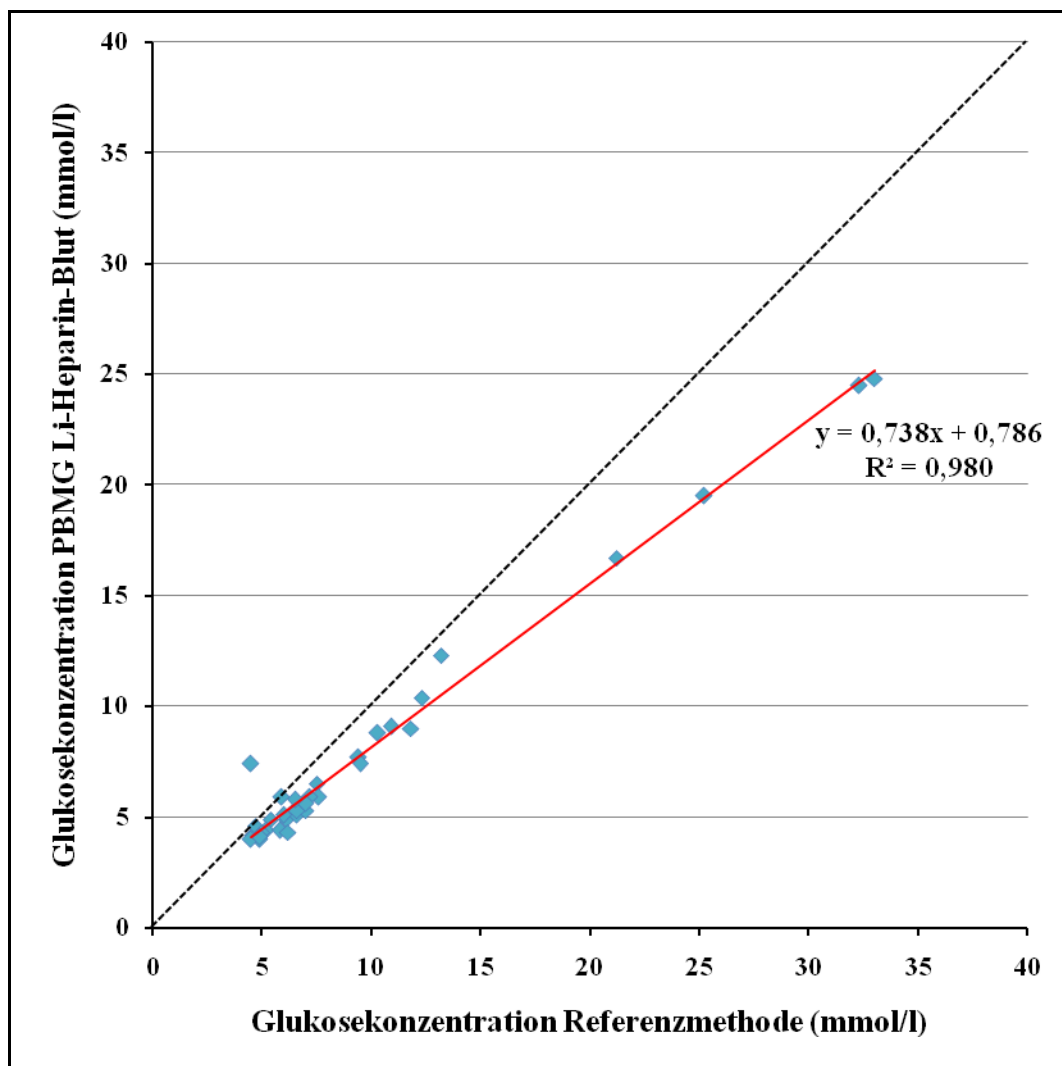


Abbildung 7: Glukosekonzentration der 35 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) GlucoMen® LX Plus aus venösen Li-Heparin-Proben in mmol/l (Y-Achse) *versus* Glukosekonzentration der Messwerte der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok lautete $y = 0,750x + 0,500$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde eine signifikante Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok und des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse festgestellt (Kapitel III.2.3.1). Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus 35 venösen Li-Heparin-Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode aus Serum ergab eine relative Bias von -14,9 % mit einer SD von 15,3 %.

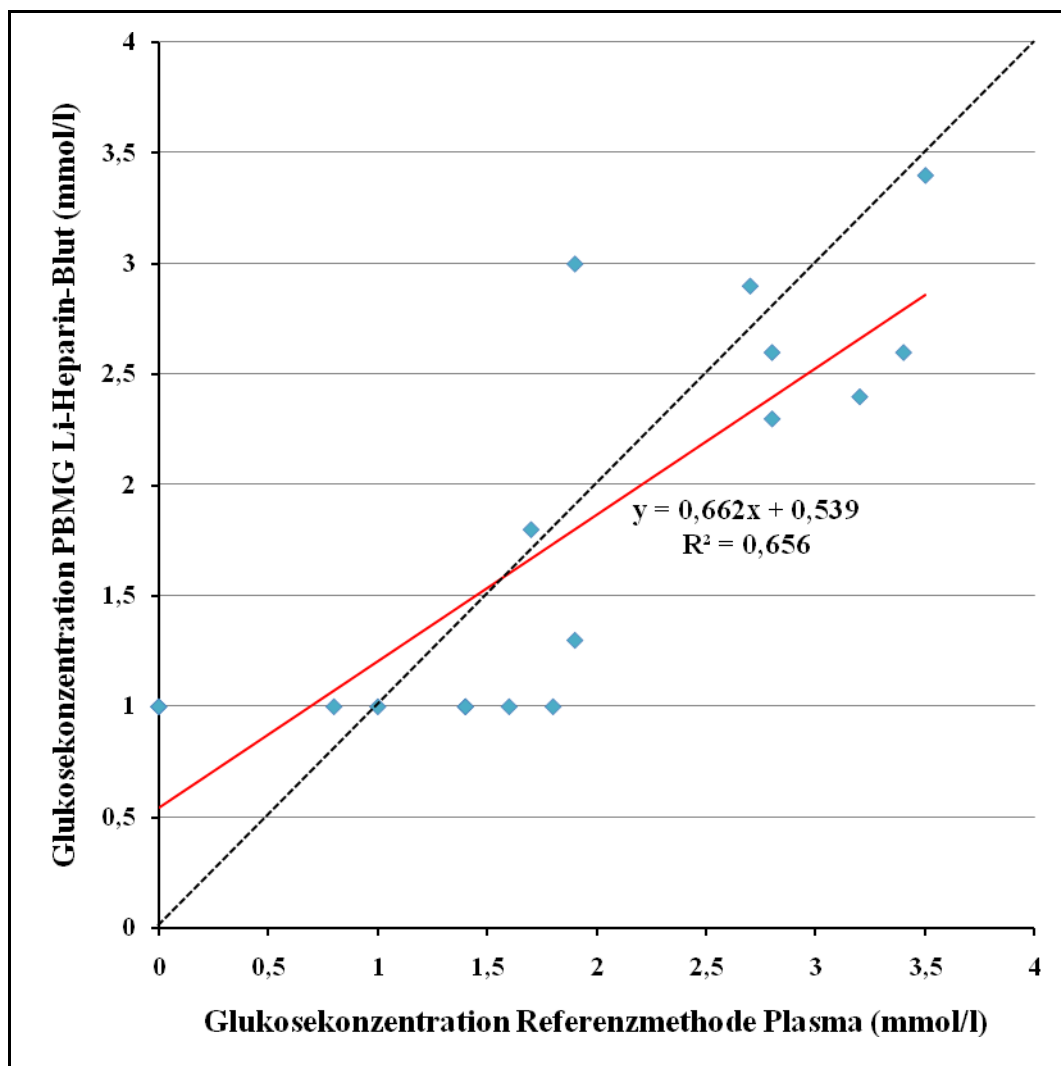


Abbildung 8: Glukosekonzentration der 15 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) GlucoMen® LX Plus aus venösen, hypoglykämischen Li-Heparin-Proben in mmol/l (Y-Achse) *versus* Glukosekonzentration der Messwerte der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok lautete $y = 0,579x + 0,634$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde eine signifikante Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok festgestellt. Die Abweichung des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse war nicht signifikant (Kapitel III.2.3.1). Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus 15 venösen, hypoglykämischen Li-Heparin-Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode aus Plasma ergab eine relative Bias von -7,6 % mit einer SD von 26,3 %.

1.2.1.1.2. Einfluss von Laborparametern

Der Einfluss verschiedener Laborparameter auf die Richtigkeit der Glukosemessung des PBMG GlucoMen® LX Plus aus venösen Vollblutproben wurde untersucht. In Tabelle 13 sind der jeweilige Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau und der p-Wert angegeben. Die nach glykämischen Bereichen getrennt berechneten Bias der Messungen des PBMG aus venösen Vollblutproben im Vergleich zu den Messwerten der Referenzmethode sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 13: Korrelation der Messabweichung des GlucoMen® LX Plus mit der Konzentration verschiedener Laborparameter und Angabe der p-Werte. Fett gedruckte p-Werte kennzeichnen einen statistisch signifikanten Einfluss ($p < 0,05$) der Konzentration des jeweiligen Laborparameters auf die Messabweichung des GlucoMen® LX Plus.

Laborparameter	Probenanzahl	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
Glukose	199	-0,151	0,002
Hämatokrit	193	-0,055	0,264
Triglyzeride	197	0,019	0,699
Cholesterin	197	-0,046	0,336
Bilirubin	89	-0,021	0,771
Totalprotein	88	-0,071	0,329
Albumin	88	0,038	0,599
Harnstoff	115	-0,023	0,711
Kreatinin	115	-0,028	0,658

Tabelle 14: Bias und Standardabweichung (SD) der Messwerte des GlucoMen® LX Plus aus venösen Vollblutproben für hypo-, normo- und hyperglykämische Messwerte (mmol/l = Millimol pro Liter).

Glukosekonzentration (mmol/l)	Probenanzahl	Bias (%)	SD (%)
< 3,6	4	4,7	40,0
3,6 – 6,9	115	-9,1	11,4
> 6,9	80	-12,7	9,1

1.2.1.2. Messung aus Kapillarblut

Die mit dem PBMG GlucoMen® LX Plus aus Kapillarblutproben gemessenen Glukosekonzentrationen wurden hinsichtlich ihrer Übereinstimmung mit den Messergebnissen des PBMG aus den zugehörigen venösen Vollblutproben und den Messergebnissen der Referenzmethode untersucht. Die Ergebnisse sind in Abbildung 9, Tabelle 15 und Abbildung 10 dargestellt.

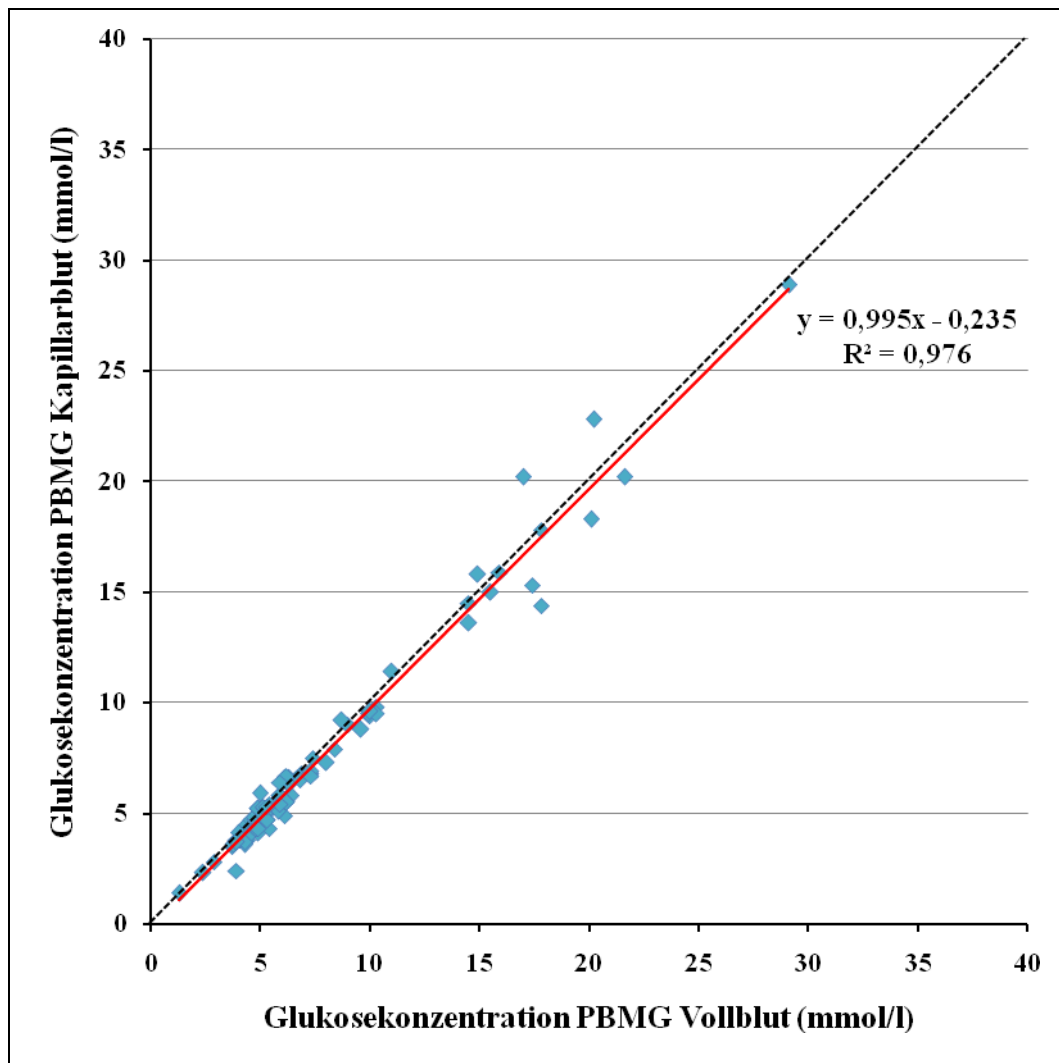


Abbildung 9: Glukosekonzentration der 91 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) GlucoMen® LX Plus aus Kapillarblutproben in mmol/l (Y-Achse) *versus* Glukosekonzentration der Messwerte des GlucoMen® LX Plus aus venösen Vollblutproben in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok lautete $y = 1,000x + 0,050$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde keine signifikante Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok festgestellt. Die Abweichung des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse war signifikant (Kapitel III.2.3.1). Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus 91 Kapillarblutproben mit den Messwerten des PBMG aus den zugehörigen venösen Vollblutproben ergab eine absolute Bias von -0,3 mmol/l mit einer SD von 0,8 mmol/l und eine relative Bias von -4,4 % mit einer SD von 8,4 %.

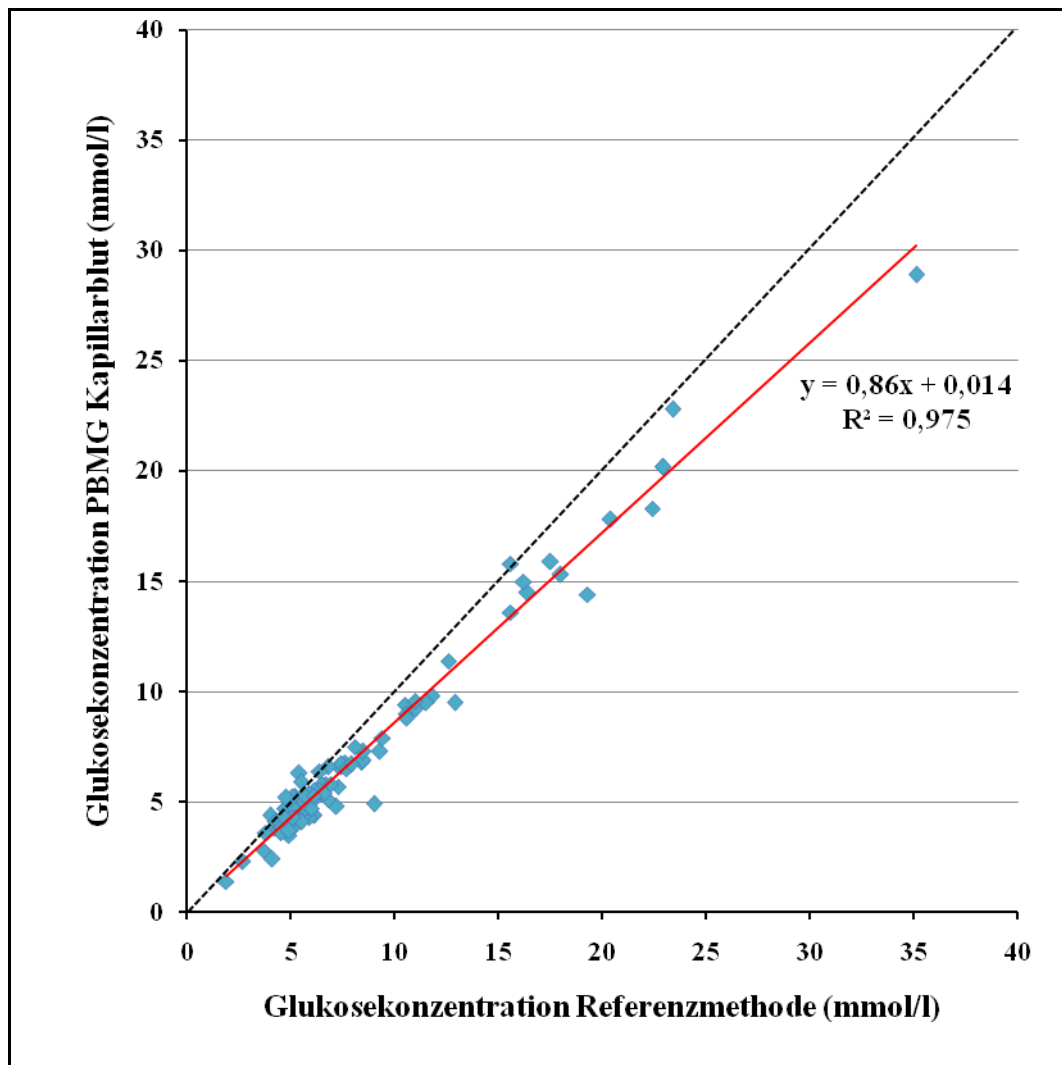


Abbildung 10: Glukosekonzentration der 92 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes GlucoMen® LX Plus aus Kapillarblutproben in mmol/l (Y-Achse) versus Glukosekonzentration der Messwerte der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok lautete $y = 0,850x - 0,023$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde eine signifikante Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok festgestellt. Die Abweichung des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse war nicht signifikant (Kapitel III.2.3.1).

Tabelle 15: Bias und Standardabweichung (SD) der Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes GlucoMen® LX Plus aus Kapillarblutproben im Vergleich zu den Messwerten der Referenzmethode für hypo-, normo- und hyperglykämische Messwerte (mmol/l = Millimol pro Liter).

Glukosekonzentration (mmol/l)	Probenanzahl	Bias (%)	SD (%)
< 3,6	2	-20,6	8,1
3,7 – 6,9	52	-12,3	11,1
> 6,9	38	-15,2	8,1

1.2.2. Bionano®

Die Validierung des PBMG Bionano® erfolgte anhand von 270 Messwerten aus venösen Vollblutproben ohne Antikoagulans und 165 Messwerten aus mit EDTA antikoagulierten, sowie anhand von 69 Messwerten aus mit Li-Heparin antikoagulierten venösen Blutproben (Tabelle 11). Sechs von zehn der Messungen mit der Anzeige „Lo“ lagen laut Referenzmethode im Messbereich des PBMG Bionano®. Bei zehn Messungen des PBMG ergab sich die Anzeige „Hi“, wobei drei der zehn Messungen im Messbereich des PBMG lagen. Eine Messung mit Fehlermeldung des PBMG Bionano® wurde aus der Validierung dieses PBMG für venöse Vollblutproben ohne Antikoagulans ausgeschlossen.

Die Ergebnisse der Untersuchung der Messergebnisse des PBMG Bionano® aus venösen Vollblutproben sind in Abbildung 11, Tabelle 16 und Abbildung 12 dargestellt.

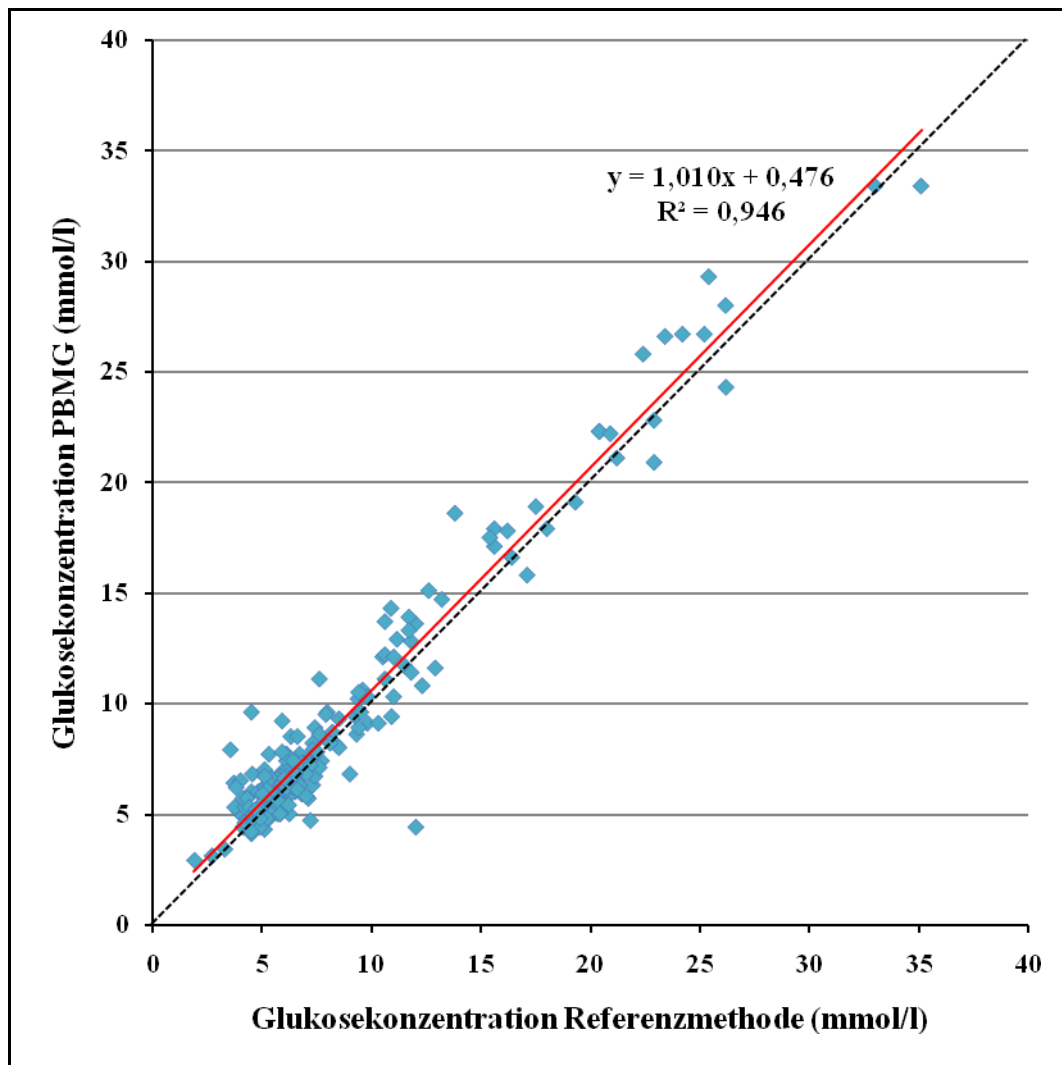


Abbildung 11: Glukosekonzentration der 198 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes Bionano[®] aus venösen Vollblutproben in mmol/l (Y-Achse) versus Glukosekonzentration der Messwerte der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok lautete $y = 1,058x + 0,075$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde keine signifikante Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok und des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse festgestellt (Kapitel III.2.3.1).

Tabelle 16: Richtigkeit und Präzision der Messergebnisse des portablen Blutglukosemessgerätes Bionano® aus venösen Vollblutproben. Die unterschiedliche Probenanzahl ergibt sich durch die Berechnung des Itraassay-Variationskoeffizienten aus den Wiederholungsmessungen im Gegensatz zur Berechnung der Bias und der SD, die aus Einzelmessungen ermittelt wurde (n = Probenanzahl, SD = Standardabweichung, CV = Variationskoeffizient).

n	Bias (mmol/l)	Bias (%)	SD (mmol/l)	SD (%)	Intraassay-CV (%)
198	0,6	9,0	1,4	20,3	
140					6,7

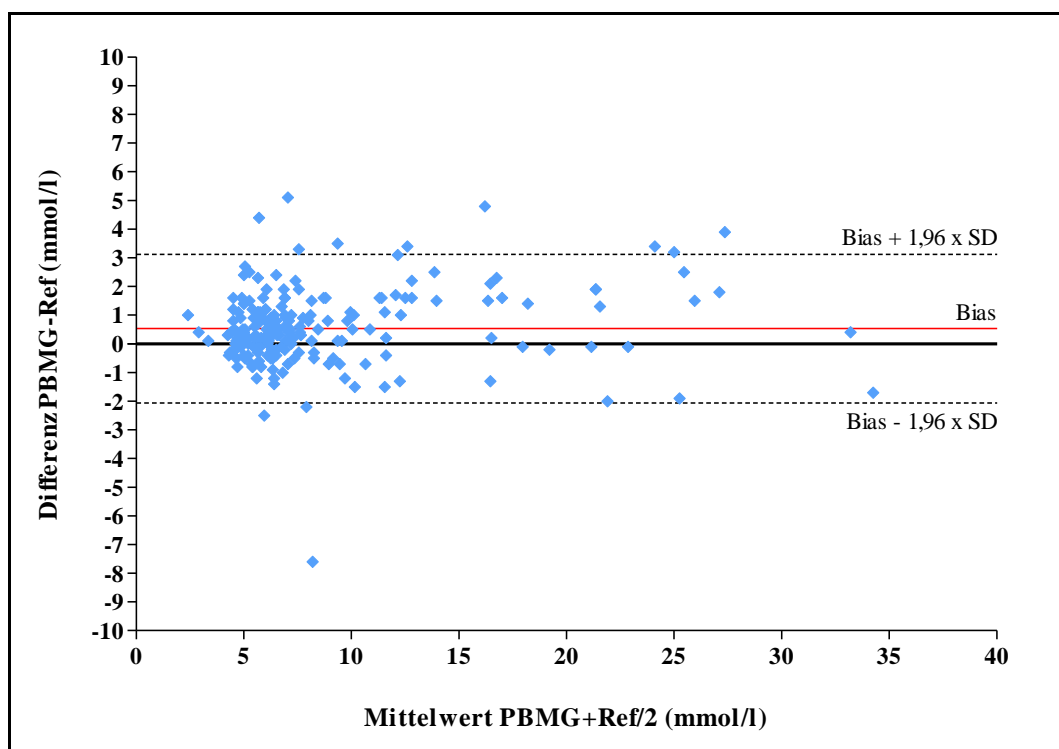


Abbildung 12: Bland-Altman-Plot der absoluten Bias der 198 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) Bionano® aus venösen Vollblutproben in mmol/l (Y-Achse) versus Mittelwert der Messungen des Bionano® und der Messungen der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) mit Übereinstimmungsgrenzen ($\text{rel Bias} \pm 1,96 \times \text{SD}$) (Ref = Referenzmethode, mmol/l = Millimol pro Liter, SD = Standardabweichung).

1.2.2.1. Einfluss von Antikoagulanzen

Der Zusammenhang der Messergebnisse des PBMG aus mit EDTA antikoagulierten venösen Blutproben mit den Messergebnissen des PBMG aus den zugehörigen venösen Vollblutproben ist in Abbildung 13 dargestellt. Abbildung 14 zeigt den grafischen Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus

EDTA-Blutproben mit den Referenzmessungen. Die Ergebnisse der Untersuchung des Einflusses von Li-Heparin sind in Abbildung 15 und Abbildung 16 dargestellt. Der Vergleich der Messwerte des PBMG aus hypoglykämischen, mit Li-Heparin antikoagulierten venösen Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode aus Plasma ist in Abbildung 17 grafisch veranschaulicht.

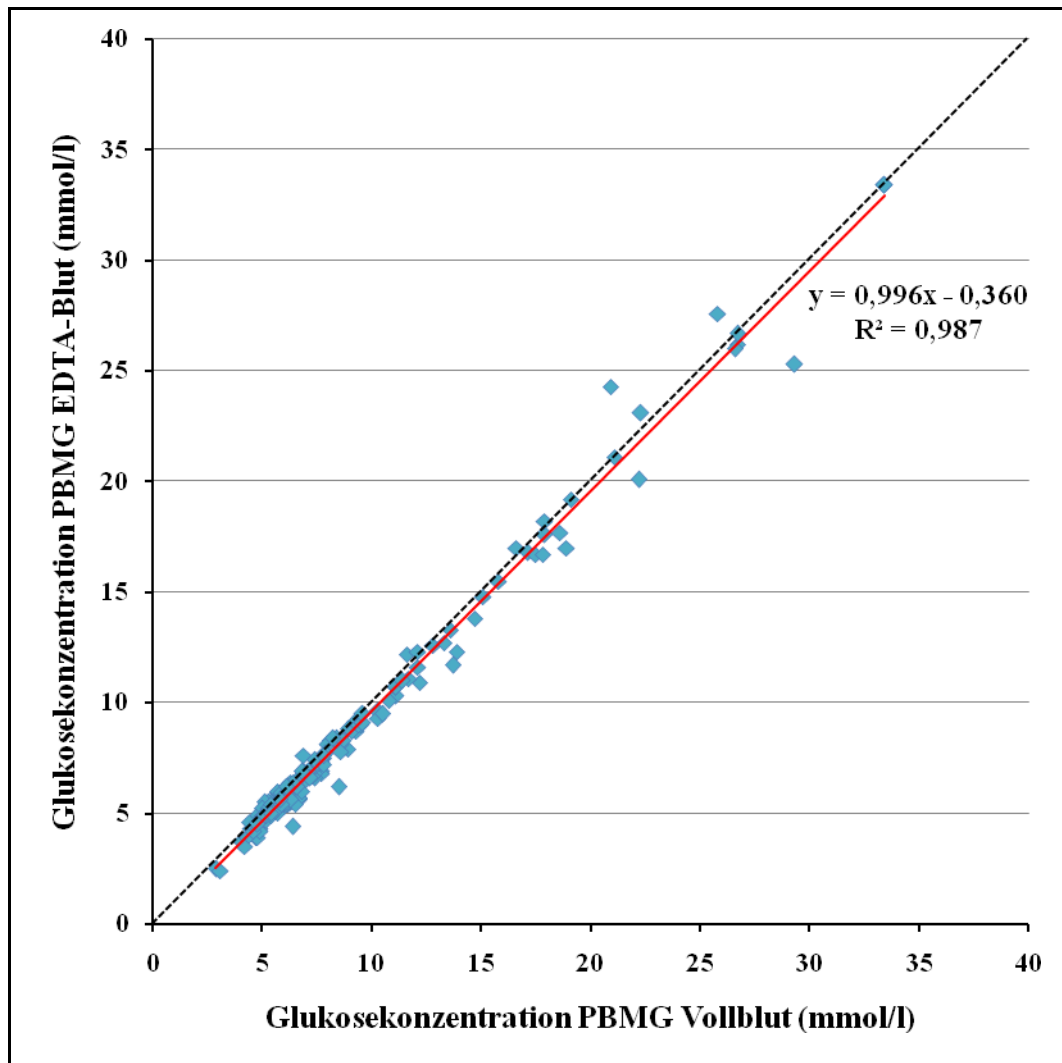


Abbildung 13: Glukosekonzentration der 69 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) Bionano® aus venösen EDTA-Proben in mmol/l (Y-Achse) *versus* Glukosekonzentration der Messwerte des Bionano® aus venösen Vollblutproben in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok lautete $y = 1,000x - 0,400$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde keine signifikante Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok

festgestellt. Die Abweichung des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse war signifikant (Kapitel III.2.3.1). Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus 69 venösen EDTA-Blutproben mit den Messwerten des PBMG aus den zugehörigen venösen Vollblutproben ergab eine absolute Bias von 0,0 mmol/l mit einer SD von 0,7 mmol/l und eine relative Bias von -1,3 % mit einer SD von 8,6 %.

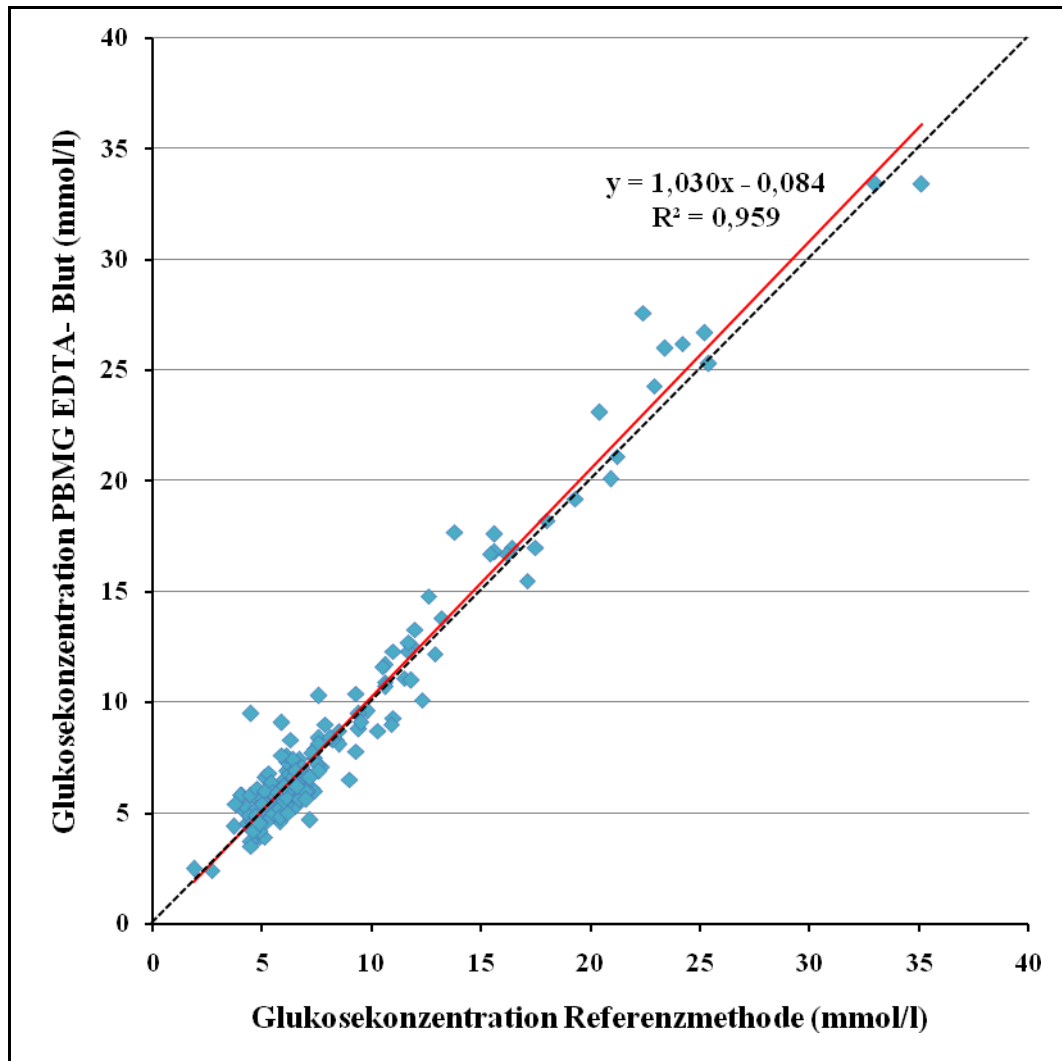


Abbildung 14: Glukosekonzentration der 166 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) Bionano[®] aus venösen EDTA-Proben in mmol/l (Y-Achse) versus Glukosekonzentration der Messwerte der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok für den Vergleich der Messwerte des PBMG aus EDTA-Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode

lautete $y = 1,056x - 0,361$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde eine signifikante Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok festgestellt. Die Abweichung des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse war nicht signifikant (Kapitel III.2.3.1). Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus 166 venösen EDTA-Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode ergab eine relative Bias von 9,0 % mit einer SD von 17,1 %.

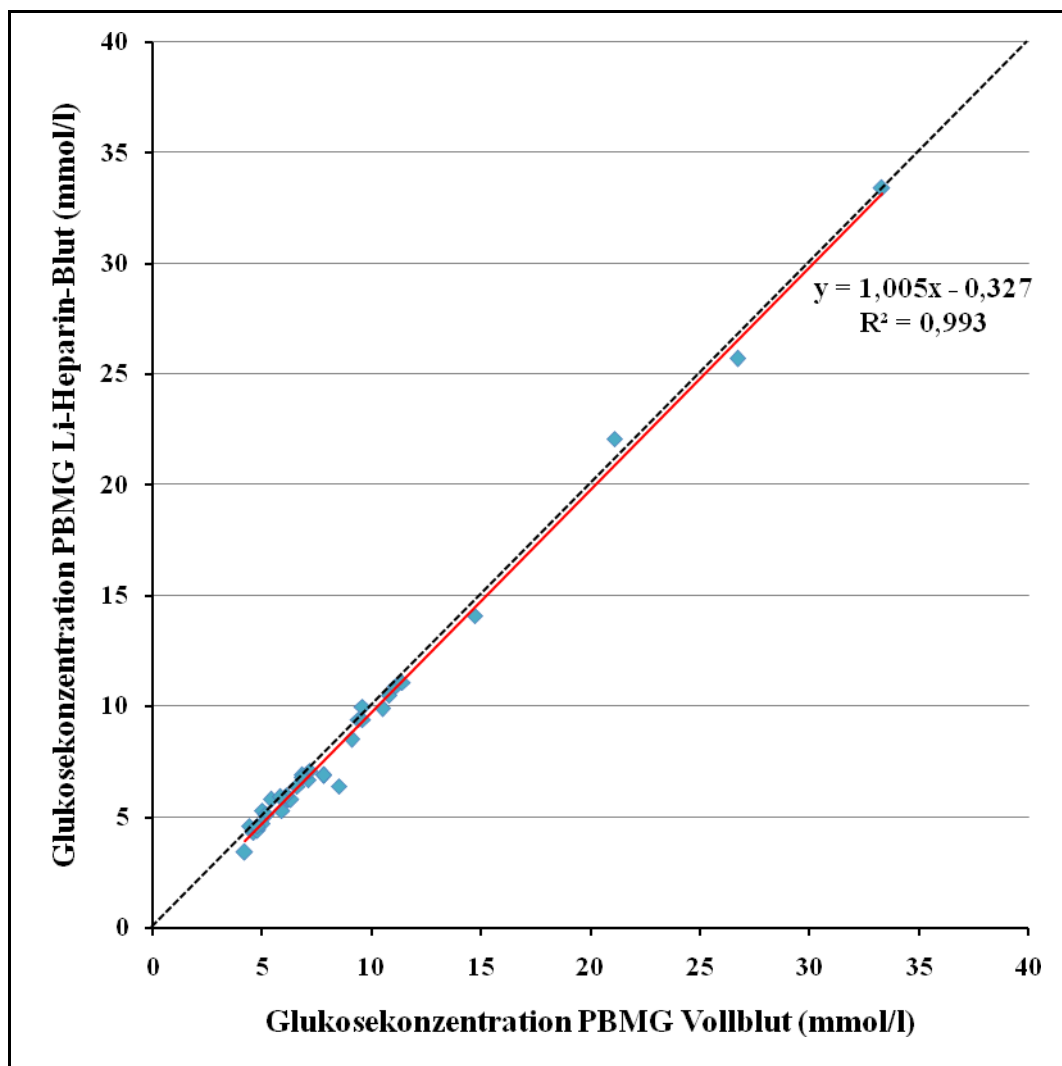


Abbildung 15: Glukosekonzentration der 35 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) Bionano[®] aus venösen Li-Heparin-Proben in mmol/l (Y-Achse) *versus* Glukosekonzentration der Messwerte des Bionano[®] aus venösen Vollblutproben in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok lautete $y = 0,995x + 0,248$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde keine signifikante Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok und des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse festgestellt (Kapitel III.2.3.1). Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus 35 venösen Li-Heparin-Blutproben mit den Messwerten des PBMG aus den zugehörigen venösen Vollblutproben ergab eine absolute Bias von -0,3 mmol/l mit einer SD von 0,5 mmol/l und eine relative Bias von -3,9 % mit einer SD von 6,6 %.

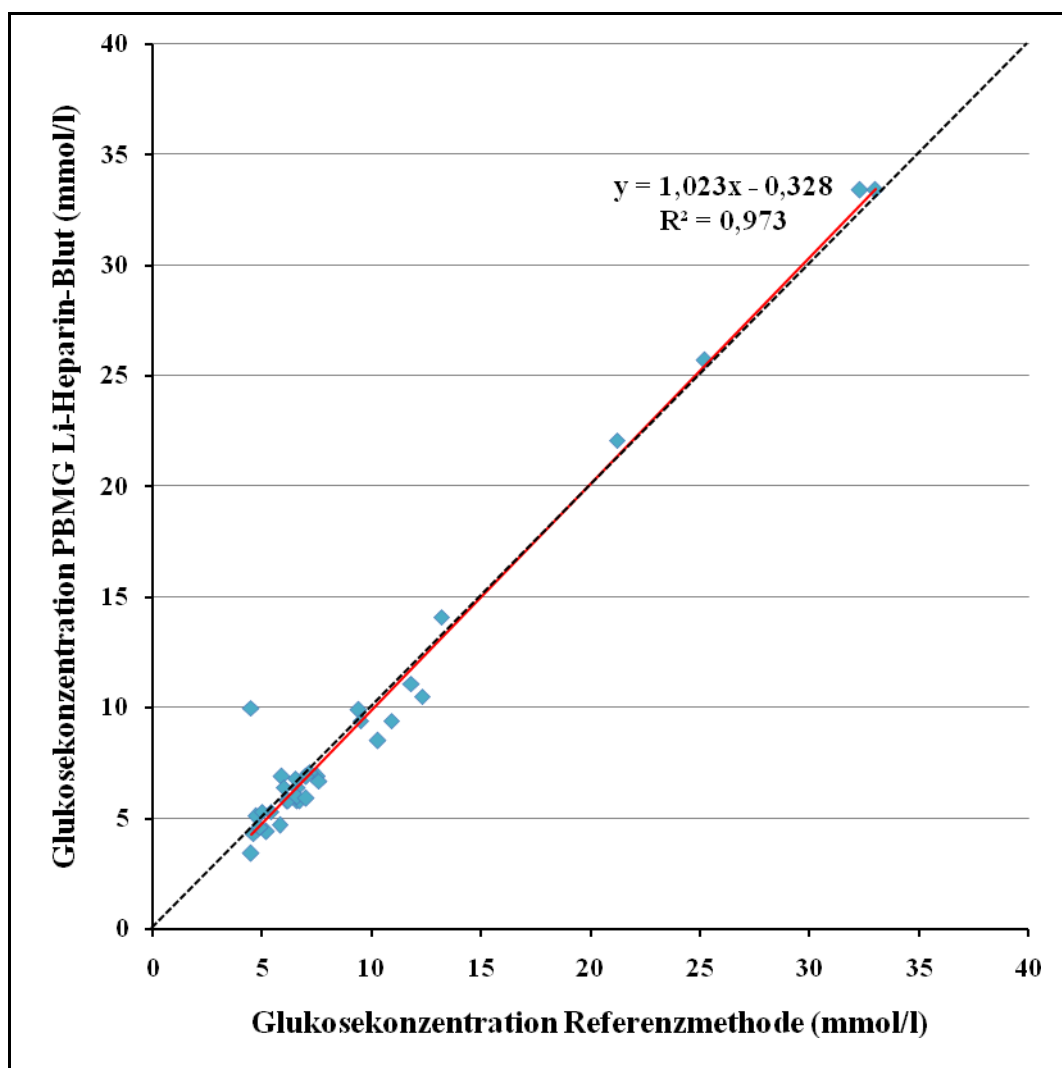


Abbildung 16: Glukosekonzentration der 35 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) Bionano[®] aus venösen Li-Heparin-Proben in mmol/l (Y-Achse) versus Glukosekonzentration der Messwerte der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok für den Vergleich der Messwerte des PBMG aus Li-Heparin-Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode aus Serum lautete $y = 1,039x - 0,492$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde keine signifikante Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok festgestellt. Die Abweichung des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse war signifikant (Kapitel III.2.3.1). Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus 35 venösen Li-Heparin-Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode aus Serum ergab eine absolute Bias von -0,1 mmol/l mit einer SD von 1,2 mmol/l und eine relative Bias von -0,9 % mit einer SD von 23,3 %.

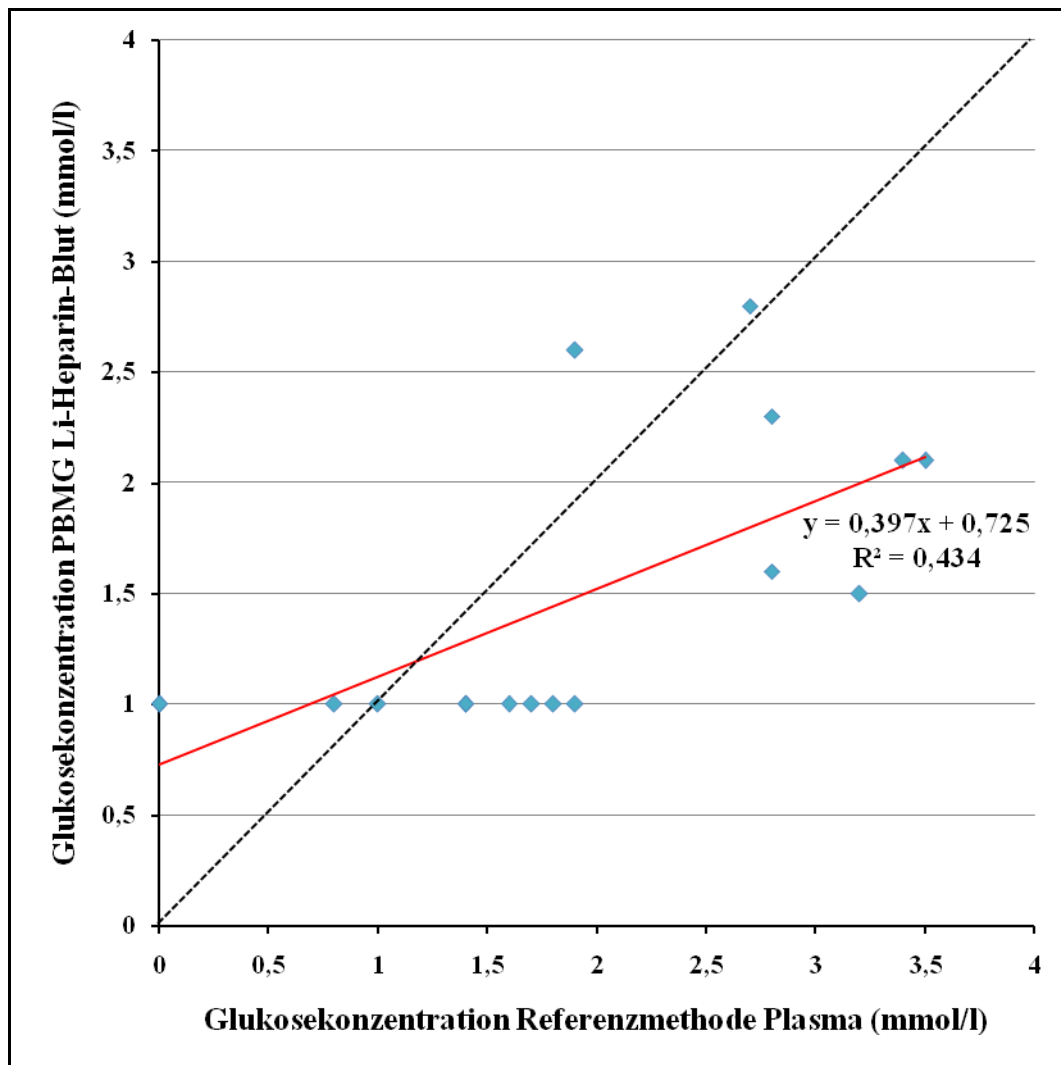


Abbildung 17: Glukosekonzentration der 15 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) Bionano[®] aus venösen, hypoglykämischen Li-Heparin-Proben in mmol/l (Y-Achse) versus Glukosekonzentration der Messwerte der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok lautete $y = 0,447x + 0,566$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde eine signifikante Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok und des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse festgestellt (Kapitel III.2.3.1). Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus 15 venösen, hypoglykämischen Li-Heparin-Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode aus Plasma ergab eine relative Bias von -24,6 % mit einer SD von 26,9 %.

1.2.2.2. Einfluss von Laborparametern

Der Einfluss verschiedener Laborparameter auf die Richtigkeit der Glukosemessung des PBMG Bionano[®] aus venösen Vollblutproben wurde untersucht. In Tabelle 17 sind der jeweilige Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau und der p-Wert angegeben. Die in Abhängigkeit der Glukosekonzentration und des Hämatokrits getrennt berechneten Bias der Messungen des PBMG aus venösen Vollblutproben im Vergleich zu den Messwerten der Referenzmethode sind in Tabelle 18 und Tabelle 19 aufgeführt.

Tabelle 17: Korrelation der Messabweichung des Bionano[®] mit der Konzentration verschiedener Laborparameter und Angabe der p-Werte. Fett gedruckte p-Werte kennzeichnen einen statistisch signifikanten Einfluss ($p < 0,05$) der Konzentration des jeweiligen Laborparameters auf die Messabweichung des Bionano[®].

Laborparameter	Probenanzahl	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
Glukose	198	-0,159	0,001
Hämatokrit	192	-0,297	< 0,001
Triglyzeride	196	0,004	0,941
Cholesterin	196	-0,087	0,070
Bilirubin	89	0,188	0,010
Totalprotein	88	-0,024	0,743
Albumin	88	-0,215	0,003
Harnstoff	114	0,078	0,217
Kreatinin	114	-0,012	0,847

Tabelle 18: Bias und Standardabweichung (SD) der Messwerte des Bionano[®] aus venösen Vollblutproben für hypo-, normo- und hyperglykämische Messwerte (mmol/l = Millimol pro Liter).

Glukosekonzentration (mmol/l)	Probenanzahl	Bias (%)	SD (%)
< 3,6	4	48,6	54,0
3,6 – 6,9	112	11,4	20,1
> 6,9	82	3,8	15,0

Tabelle 19: Bias und Standardabweichung (SD) der Messwerte des Bionano[®] aus venösen Vollblutproben in Abhängigkeit des Hämatokrits (l/l = Liter pro Liter).

Hämatokrit (l/l)	Probenanzahl	Bias (%)	SD (%)
< 0,33	80	17,4	19,1
0,33 – 0,44	100	3,2	15,4
> 0,44	16	3,9	35,7

1.2.3. Precision Xceed

Zur Untersuchung des PBMG Precision Xceed lagen insgesamt 265 Messwerte aus venösen Vollblutproben ohne Antikoagulans, 167 Messwerte aus venösen Blutproben mit EDTA und 69 Messwerte aus venösen Blutproben mit Li-Heparin vor (Tabelle 11). Sieben der zehn Messungen des PBMG Precision Xceed, bei denen „Lo“ angezeigt wurde, lagen im Messbereich dieses PBMG. Eine Messung des PBMG Precision Xceed mit der Anzeige „Hi“ lag entsprechend der Referenzmethode außerhalb des Messbereichs des PBMG. Es wurde jeweils eine Fehlermeldung des Precision Xceed bei Messung der Blutglukosekonzentration aus venösen Vollblutproben ohne Antikoagulans und bei Messung aus mit Li-Heparin antikoagulierten Blutproben verzeichnet und aus der Auswertung der Daten ausgeschlossen. Die Ergebnisse der Untersuchung der Messwerte des PBMG Precision Xceed sind in Abbildung 18, Tabelle 20 und Abbildung 19 dargestellt.

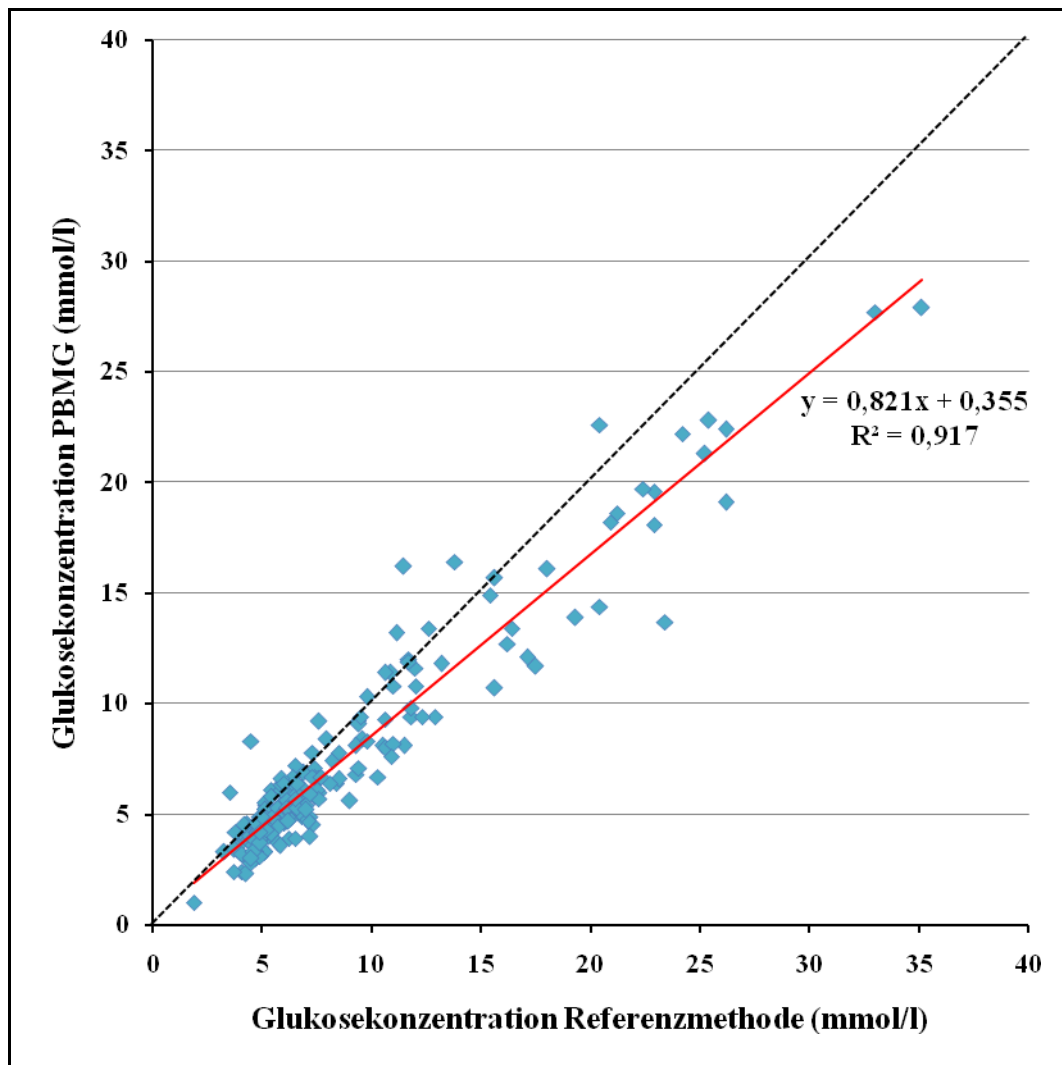


Abbildung 18: Glukosekonzentration der 198 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes Precision Xceed aus venösen Vollblutproben in mmol/l (Y-Achse) *versus* Glukosekonzentration der Messwerte der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok lautete $y = 0,874x + 0,144$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde eine signifikante Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok festgestellt. Die Abweichung des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse war nicht signifikant (Kapitel III.2.3.1).

Tabelle 20: Richtigkeit und Präzision der Messergebnisse des portablen Blutglukosemessgerätes Precision Xceed aus venösen Vollblutproben. Die unterschiedliche Probenanzahl ergibt sich durch die Berechnung des Itraassay-Variationskoeffizienten aus den Wiederholungsmessungen im Gegensatz zur Berechnung der Bias und der SD, die aus Einzelmessungen ermittelt wurde (SD = Standardabweichung, CV = Variationskoeffizient).

Probenanzahl	Bias (%)	SD (%)	Intraassay-CV (%)
198	-13,0	17,0	
136			6,1

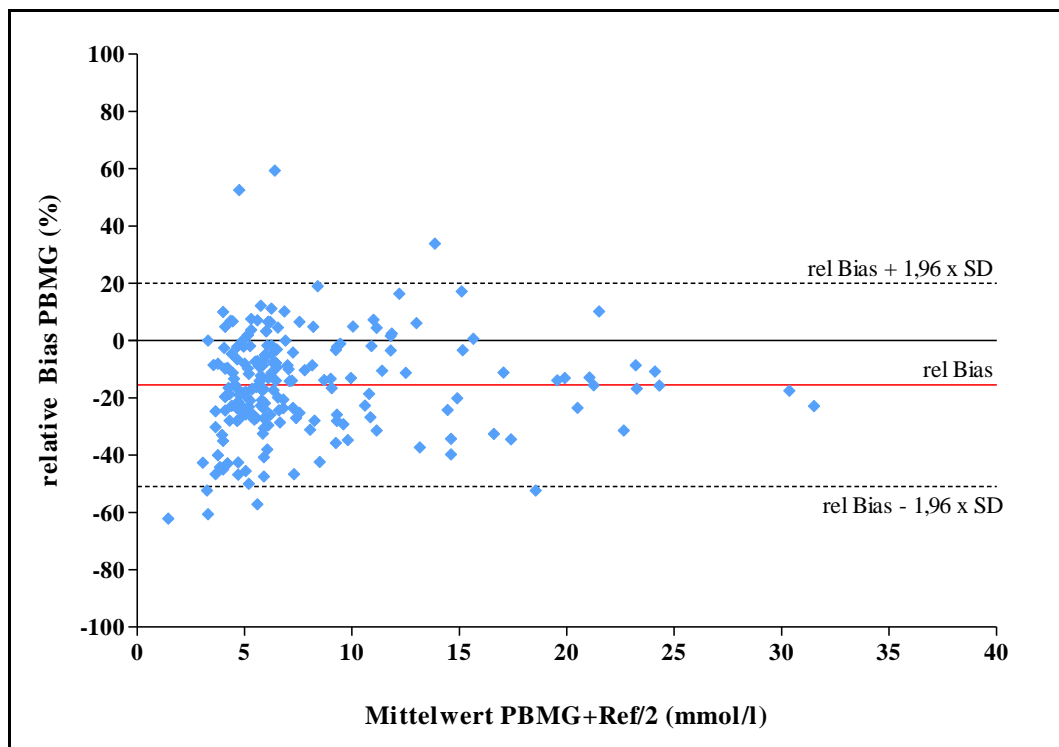


Abbildung 19: Bland-Altman-Plot der relativen Bias der 198 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) Precision Xceed aus venösen Vollblutproben in % (Y-Achse) versus Mittelwert der Messungen des Precision Xceed und der Messungen der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) mit Übereinstimmungsgrenzen ($\text{rel Bias} \pm 1,96 \times \text{SD}$) (Ref = Referenzmethode, mmol/l = Millimol pro Liter, rel = relative, SD = Standardabweichung).

1.2.3.1. Einfluss von Antikoagulanzen

Der Zusammenhang der Messergebnisse des PBMG aus mit EDTA antikoagulierten venösen Blutproben mit den Messergebnissen des PBMG aus den zugehörigen venösen Vollblutproben ist in Abbildung 20 dargestellt. Abbildung 21 zeigt den grafischen Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus

EDTA-Blutproben mit den Referenzmessungen. In Abbildung 22 und Abbildung 23 sind die Ergebnisse der Untersuchung des Einflusses von Li-Heparin veranschaulicht. Der Vergleich der Messwerte des PBMG aus hypoglykämischen, mit Li-Heparin antikoagulierten venösen Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode aus Plasma ist in Abbildung 24 grafisch dargestellt.

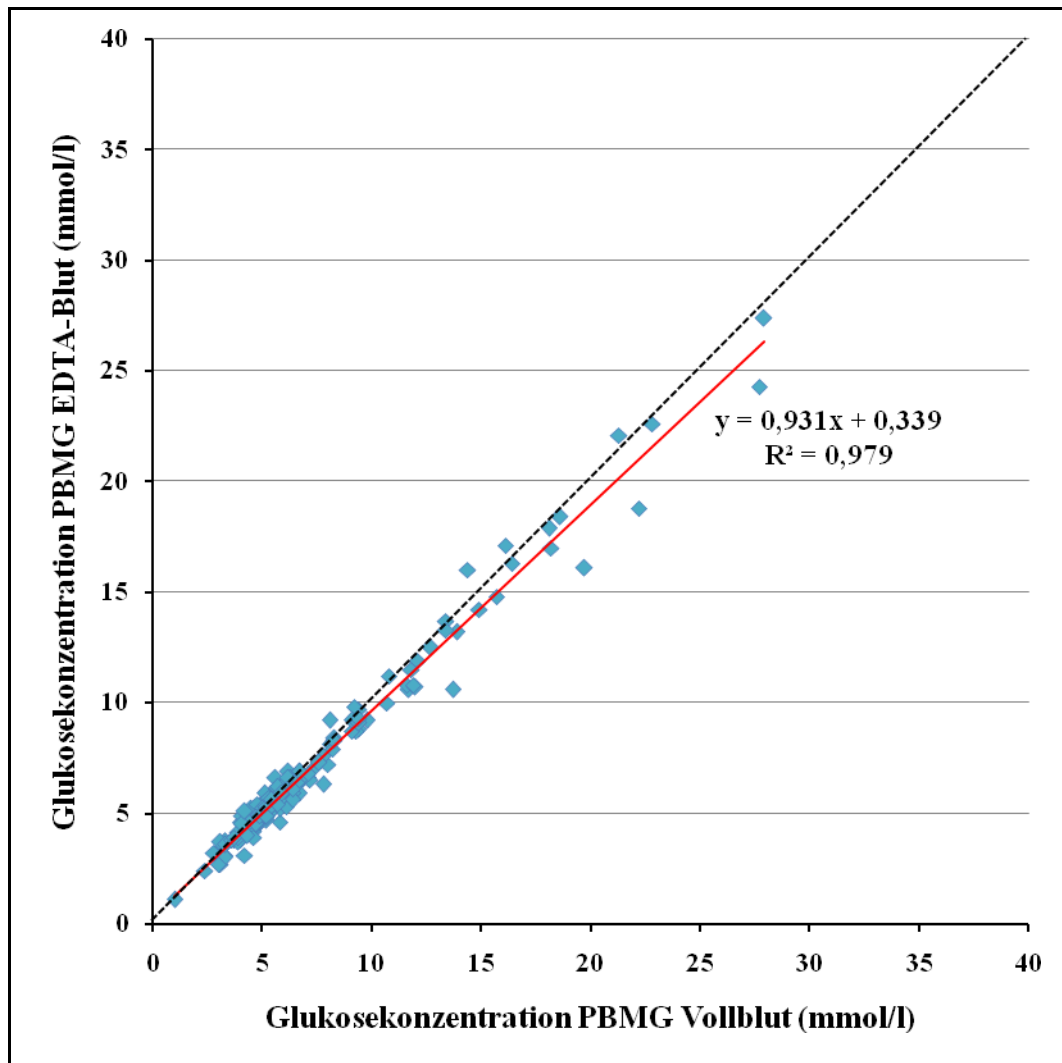


Abbildung 20: Glukosekonzentration der 68 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) Precision Xceed aus venösen EDTA-Proben in mmol/l (Y-Achse) versus Glukosekonzentration der Messwerte des Precision Xceed aus venösen Vollblutproben in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok lautete $y = 1,000x - 0,001$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde keine signifikante

Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok und des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse festgestellt (Kapitel III.2.3.1). Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus 68 venösen EDTA-Blutproben mit den Messwerten des PBMG aus den zugehörigen venösen Vollblutproben ergab eine absolute Bias von -0,1 mmol/l mit einer SD von 0,8 mmol/l und eine relative Bias von 0,0 % mit einer SD von 12,0 %.

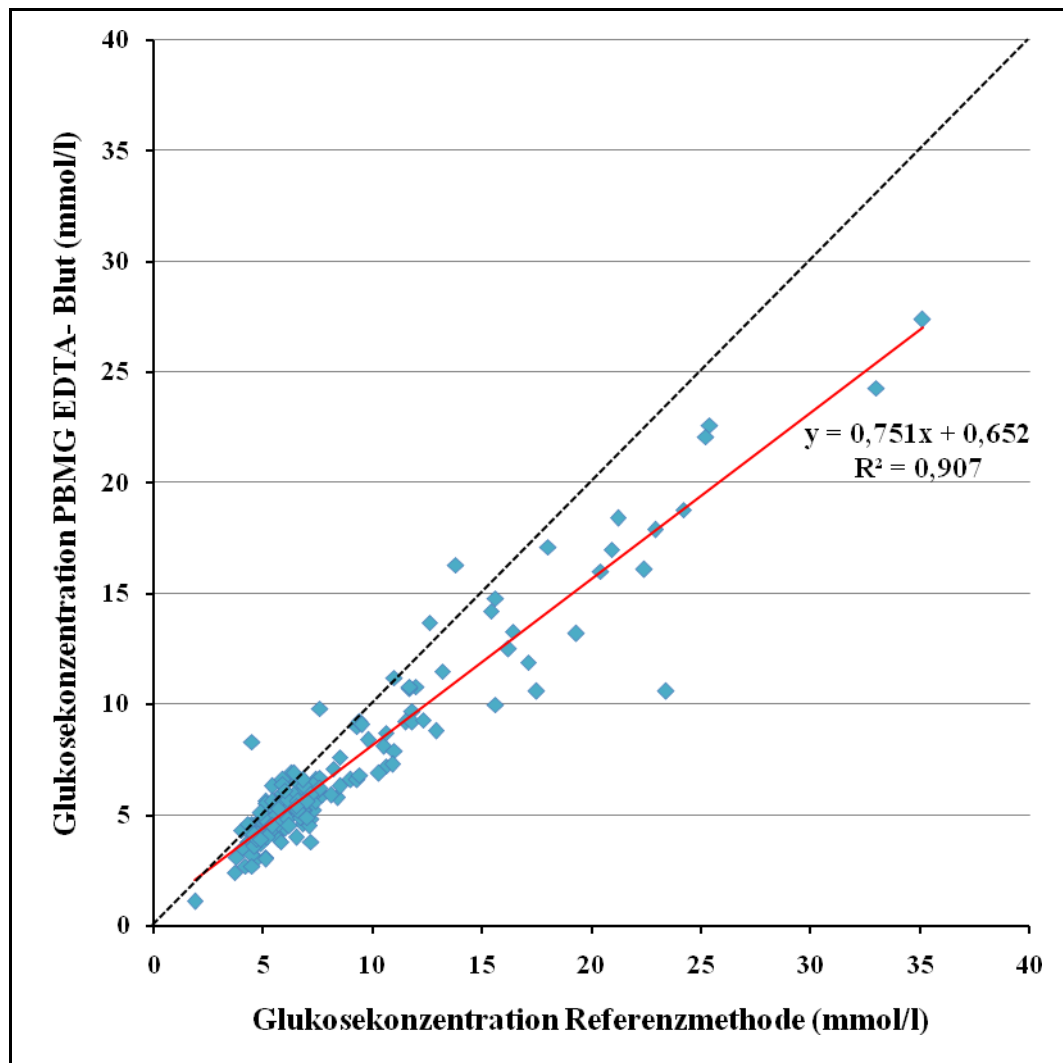


Abbildung 21: Glukosekonzentration der 166 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) Precision Xceed aus venösen EDTA-Proben in mmol/l (Y-Achse) versus Glukosekonzentration der Messwerte der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok für den Vergleich der Messwerte des PBMG aus EDTA-Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode

lautete $y = 0,700x + 0,724$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde eine signifikante Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok festgestellt. Die Abweichung des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse war nicht signifikant (Kapitel III.2.3.1). Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus 166 venösen EDTA-Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode ergab eine relative Bias von -15,4 % mit einer SD von 15,8 %.

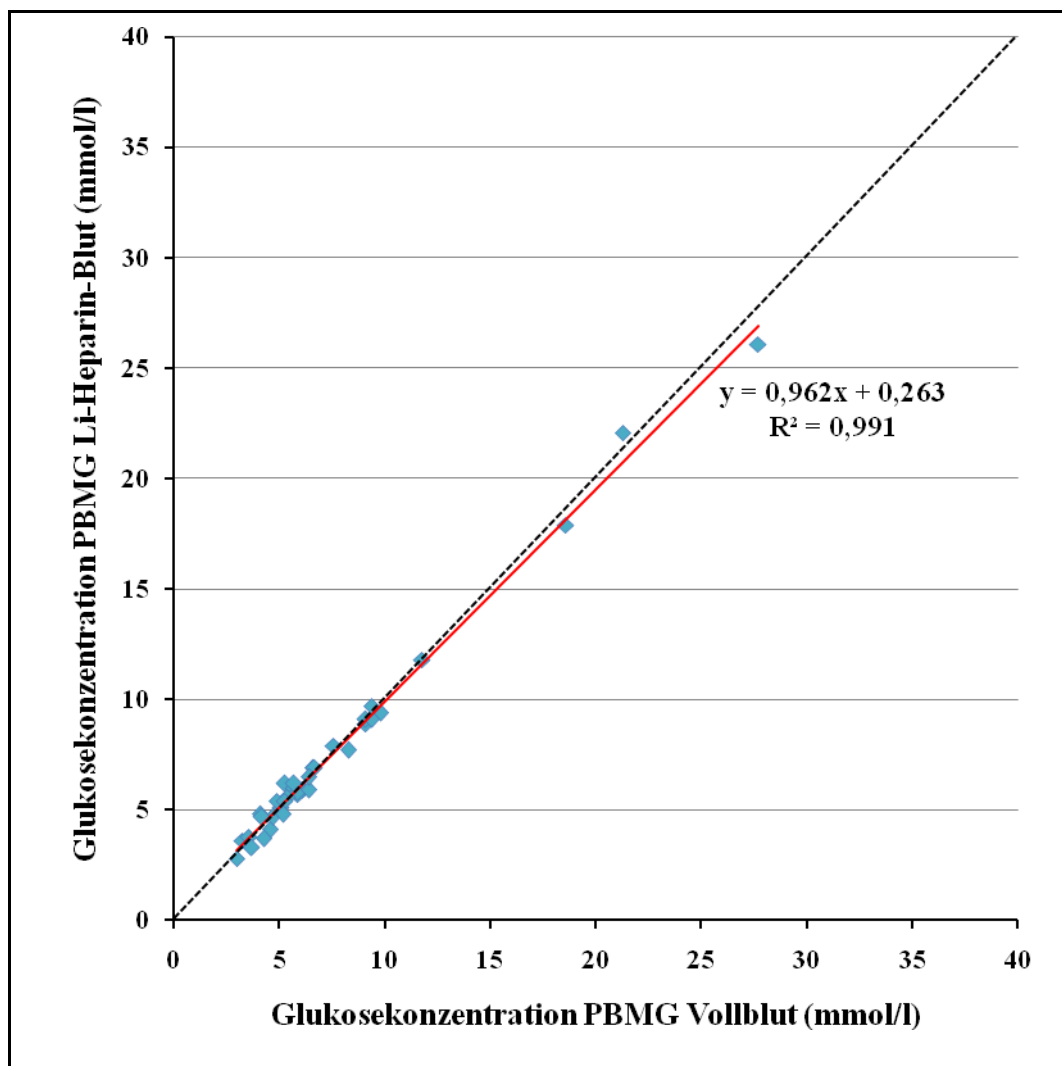


Abbildung 22: Glukosekonzentration der 35 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) Precision Xceed aus venösen Li-Heparin-Proben in mmol/l (Y-Achse) *versus* Glukosekonzentration der Messwerte des Precision Xceed aus venösen Vollblutproben in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok lautete $y = 0,975x + 0,231$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde keine signifikante Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok und des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse festgestellt (Kapitel III.2.3.1). Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus 35 venösen Li-Heparin-Blutproben mit den Messwerten des PBMG aus venösen Vollblutproben ergab eine absolute Bias von 0,0 mmol/l mit einer SD von 0,5 mmol/l und eine relative Bias von 0,5 % mit einer SD von 7,4 %.

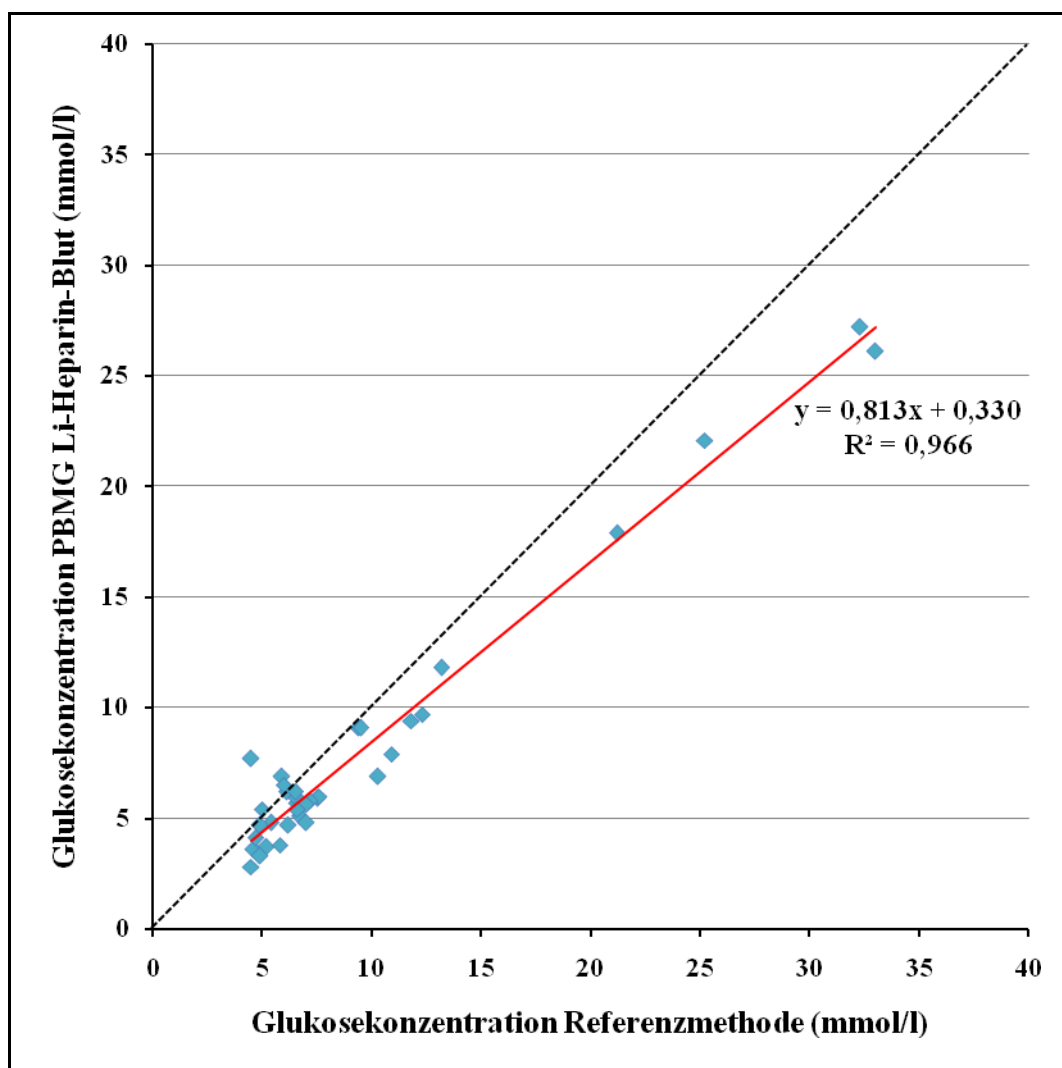


Abbildung 23: Glukosekonzentration der 35 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) Precision Xceed aus venösen Li-Heparin-Proben in mmol/l (Y-Achse) versus Glukosekonzentration der Messwerte der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok für den Vergleich der Messwerte des PBMG aus Li-Heparin-Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode aus Serum lautete $y = 0,859x - 0,348$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde eine signifikante Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok festgestellt. Die Abweichung des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse war nicht signifikant (Kapitel III.2.3.1). Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus 35 venösen Li-Heparin-Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode aus Serum ergab eine relative Bias von -13,4 % mit einer SD von 19,4 %.

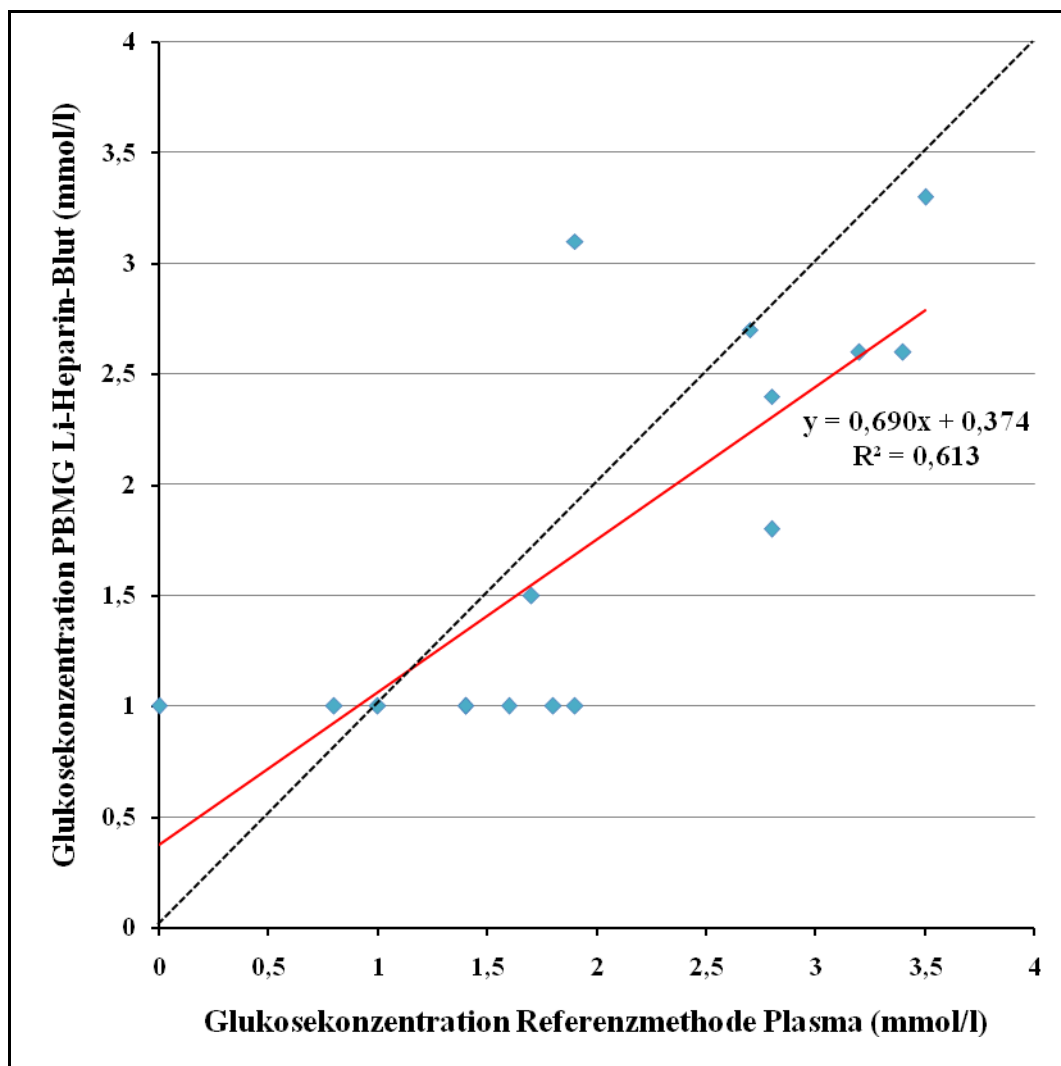


Abbildung 24: Glukosekonzentration der 15 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) Precision Xceed aus venösen, hypoglykämischen Li-Heparin-Proben in mmol/l (Y-Achse) versus Glukosekonzentration der Messwerte der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok lautete $y = 0,667x + 0,333$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde eine signifikante Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok festgestellt. Die Abweichung des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse war nicht signifikant (Kapitel III.2.3.1). Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus 15 venösen, hypoglykämischen Li-Heparin-Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode aus Plasma ergab eine relative Bias von -13,8 % mit einer SD von 27,7 %.

1.2.3.2. Einfluss von Laborparametern

Der Einfluss verschiedener Laborparameter auf die Richtigkeit der Glukosemessung des PBMG Precision Xceed aus venösen Vollblutproben wurde untersucht. In Tabelle 21 sind der jeweilige Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau und der p-Wert angegeben. Die in Abhängigkeit des Hämatokrits berechneten Bias der Messungen des Precision Xceed aus venösen Vollblutproben im Vergleich zu den Messwerten der Referenzmethode sind in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 21: Korrelation der Messabweichung des Precision Xceed mit der Konzentration verschiedener Laborparameter und Angabe der p-Werte. Fett gedruckte p-Werte kennzeichnen einen statistisch signifikanten Einfluss ($p < 0,05$) der Konzentration des jeweiligen Laborparameters auf die Messabweichung des Precision Xceed.

Laborparameter	Probenanzahl	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
Glukose	198	-0,027	0,570
Hämatokrit	192	-0,364	< 0,001
Triglyzeride	197	0,043	0,368
Cholesterin	197	-0,112	0,019
Bilirubin	90	0,173	0,017
Totalprotein	89	-0,084	0,244
Albumin	89	-0,198	0,006
Harnstoff	116	0,174	0,006
Kreatinin	116	0,032	0,606

Tabelle 22: Bias und Standardabweichung (SD) der Messwerte des Precision Xceed aus venösen Vollblutproben in Abhängigkeit des Hämatokrits (l/l = Liter pro Liter).

Hämatokrit (l/l)	Probenanzahl	Bias (%)	SD (%)
< 0,33	81	-3,7	17,0
0,33 – 0,44	99	-19,3	10,1
> 0,44	16	-24,0	25,7

1.2.4. Gluco Calea

Mit dem PBMG Gluco Calea wurden insgesamt 60 Messungen aus venösen Vollblutproben ohne Antikoagulans, 26 Messungen aus venösen Blutproben mit EDTA und 61 Messungen aus venösen Blutproben mit Li-Heparin durchgeführt (Tabelle 11). Eine Messung des PBMG ergab die Anzeige „Hi“. Dieses Messergebnis stimmte laut Referenzmethode mit dem Messbereich des PBMG Gluco Calea überein. Es wurden keine Fehlermeldungen bei Verwendung des PBMG Gluco Calea festgestellt. Die Ergebnisse der Untersuchung der Messergebnisse des PBMG Gluco Calea aus venösen Vollblutproben sind in Abbildung 25, Tabelle 23 und Abbildung 26 dargestellt.

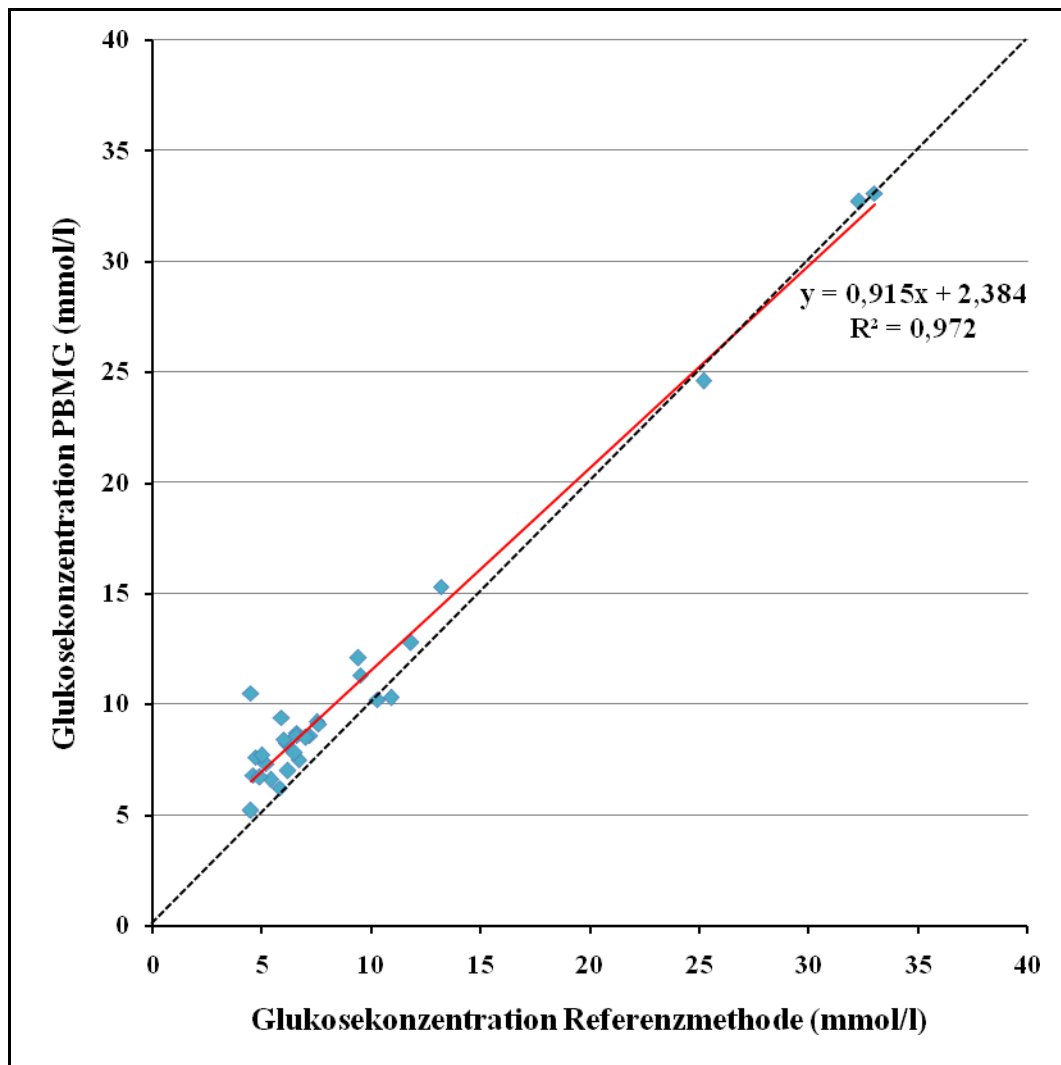


Abbildung 25: Glukosekonzentration der 30 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes Gluco Calea aus venösen Vollblutproben in mmol/l (Y-Achse) versus Glukosekonzentration der Messwerte der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok lautete $y = 0,938x + 2,161$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde keine signifikante Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok festgestellt. Die Abweichung des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse war signifikant (Kapitel III.2.3.1).

Tabelle 23: Richtigkeit und Präzision der Messergebnisse des portablen Blutglukosemessgerätes Gluco Calea aus venösen Vollblutproben. Die unterschiedliche Probenanzahl ergibt sich durch die Berechnung des Itraassay-Variationskoeffizienten aus den Wiederholungsmessungen im Gegensatz zur Berechnung der Bias und der SD, die aus Einzelmessungen ermittelt wurde (n = Probenanzahl, mmol/l = Millimol pro Liter, SD = Standardabweichung, CV = Variationskoeffizient).

n	Bias (mmol/l)	Bias (%)	SD (mmol/l)	SD (%)	Intraassay-CV (%)
30	1,6	26,9	1,3	27,0	
60					3,5

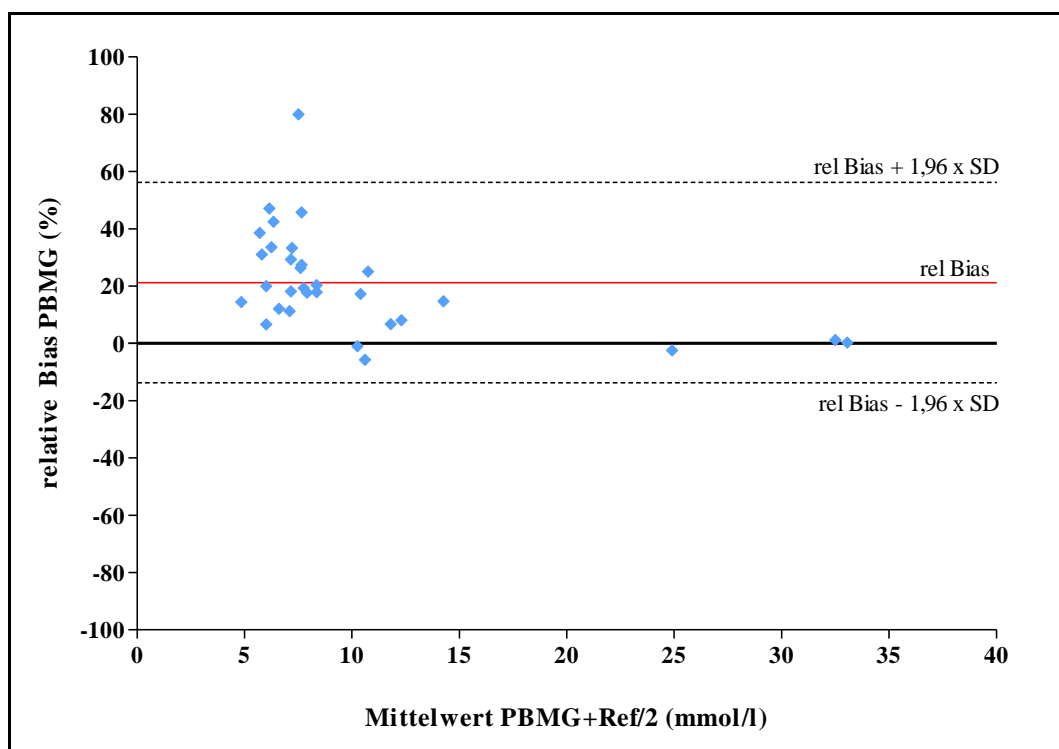


Abbildung 26: Bland-Altman-Plot der relativen Bias der 31 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) Gluco Calea aus venösen Vollblutproben in mmol/l (Y-Achse) versus Mittelwert der Messungen des Gluco Calea und der Messungen der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) mit Übereinstimmungsgrenzen ($\text{rel Bias} \pm 1,96 \times \text{SD}$) (Ref = Referenzmethode, mmol/l = Millimol pro Liter, SD = Standardabweichung).

1.2.4.1. Einfluss von Antikoagulanzen

Der Zusammenhang der Messergebnisse des PBMG aus mit EDTA antikoagulierten venösen Blutproben mit den Messergebnissen des PBMG aus den zugehörigen venösen Vollblutproben ist in Abbildung 27 dargestellt. Abbildung 28 zeigt den grafischen Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus

EDTA-Blutproben mit den Referenzmessungen. In Abbildung 29 und Abbildung 30 sind die Ergebnisse der Untersuchung des Einflusses von Li-Heparin veranschaulicht. Der Vergleich der Messwerte des PBMG aus hypoglykämischen, mit Li-Heparin antikoagulierten venösen Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode aus Plasma ist in Abbildung 31 grafisch dargestellt.

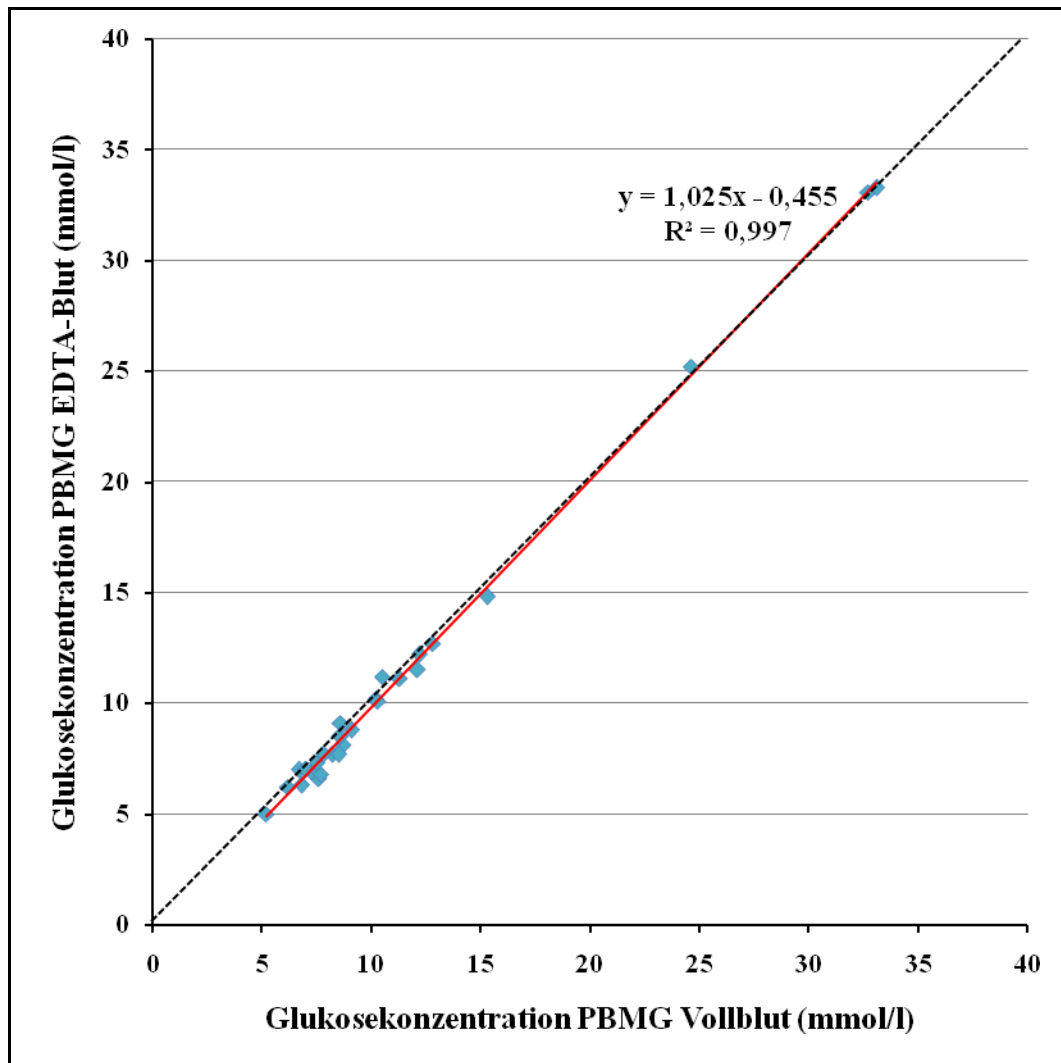


Abbildung 27: Glukosekonzentration der 27 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) Gluco Calea aus venösen EDTA-Proben in mmol/l (Y-Achse) *versus* Glukosekonzentration der Messwerte des Gluco Calea aus venösen Vollblutproben in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok lautete $y = 1,025x - 0,422$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde keine signifikante

Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok festgestellt. Die Abweichung des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse war signifikant (Kapitel III.2.3.1). Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus 27 venösen EDTA-Blutproben mit den Messwerten des PBMG aus venösen Vollblutproben ergab eine absolute Bias von -0,2 mmol/l mit einer SD von 0,4 mmol/l und eine relative Bias von -2,4 % mit einer SD von 4,8 %.

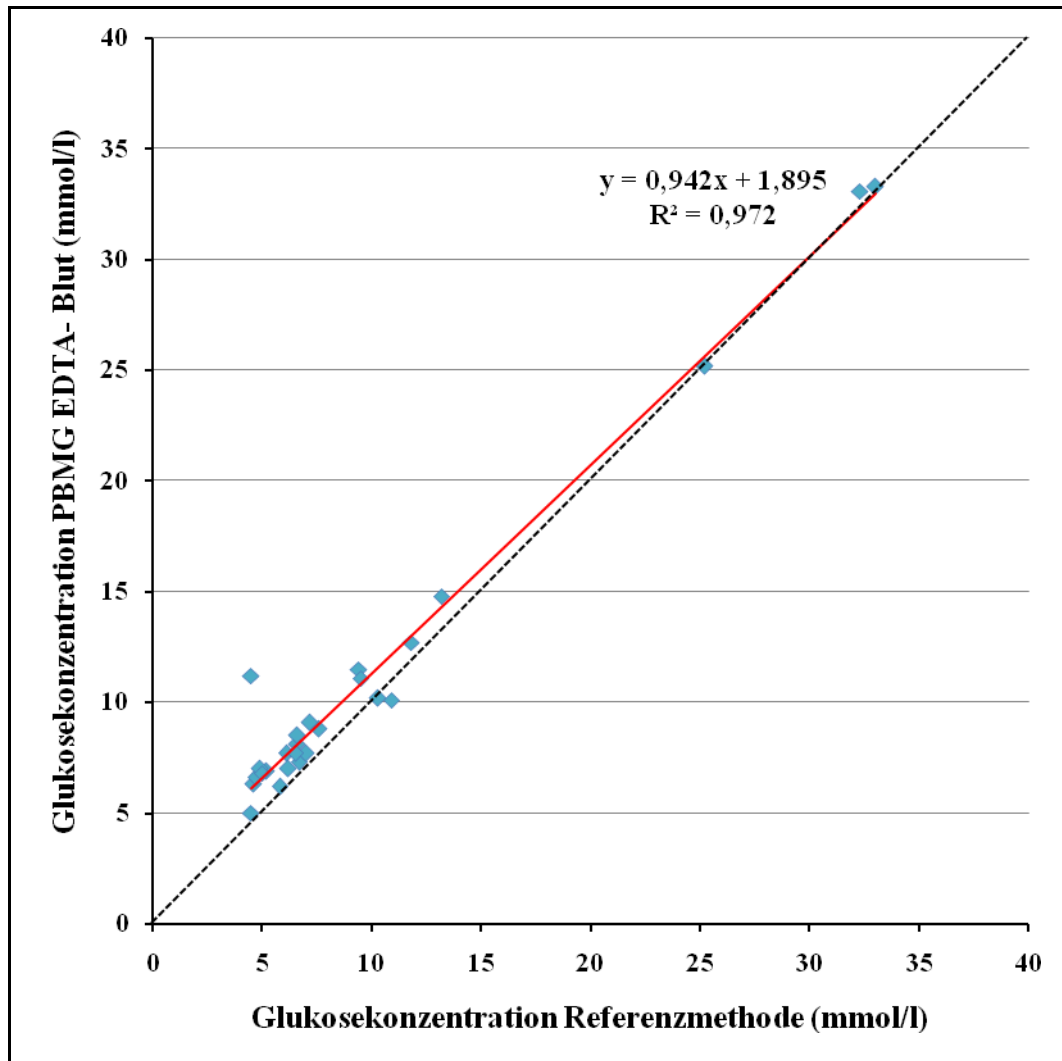


Abbildung 28: Glukosekonzentration der 26 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) Gluco Calea aus venösen EDTA-Proben in mmol/l (Y-Achse) versus Glukosekonzentration der Messwerte der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok für den Vergleich der Messwerte des PBMG aus EDTA-Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode

lautete $y = 0,963x + 1,783$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde keine signifikante Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok festgestellt. Die Abweichung des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse war signifikant (Kapitel III.2.3.1). Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus 26 venösen EDTA-Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode ergab eine absolute Bias von 1,3 mmol/l mit einer SD von 1,3 mmol/l und eine relative Bias von 22,3 % mit einer SD von 29,2 %.

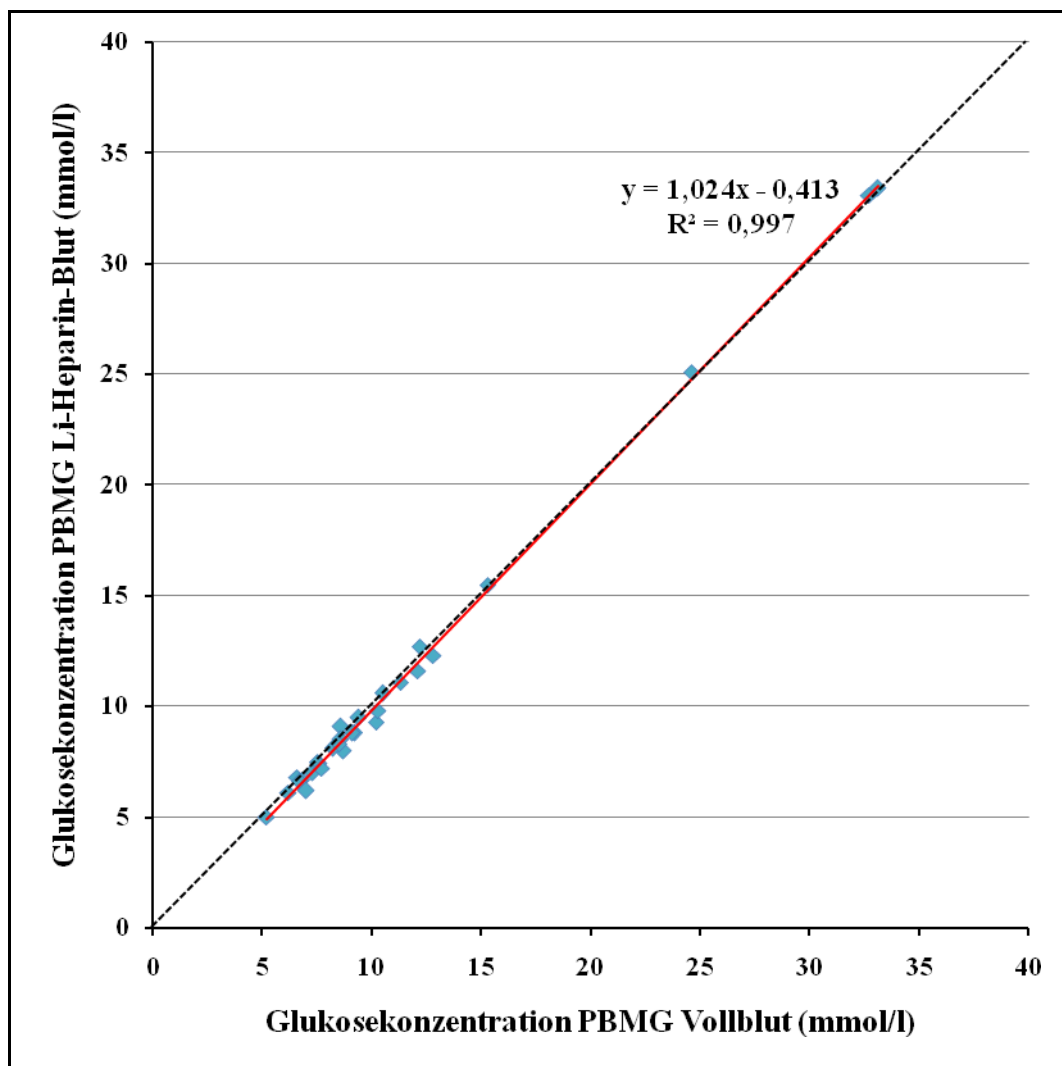


Abbildung 29: Glukosekonzentration der 29 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) Gluco Calea aus venösen Li-Heparin-Proben in mmol/l (Y-Achse) versus Glukosekonzentration der Messwerte des Gluco Calea aus venösen Vollblutproben in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok lautete $y = 1,020x - 0,300$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde keine signifikante Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok festgestellt. Die Abweichung des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse war signifikant (Kapitel III.2.3.1). Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus 29 venösen Li-Heparin-Blutproben mit den Messwerten des PBMG aus den zugehörigen venösen Vollblutproben ergab eine absolute Bias von -0,1 mmol/l mit einer SD von 0,4 mmol/l und eine relative Bias von -2,0 % mit einer SD von 3,9 %.

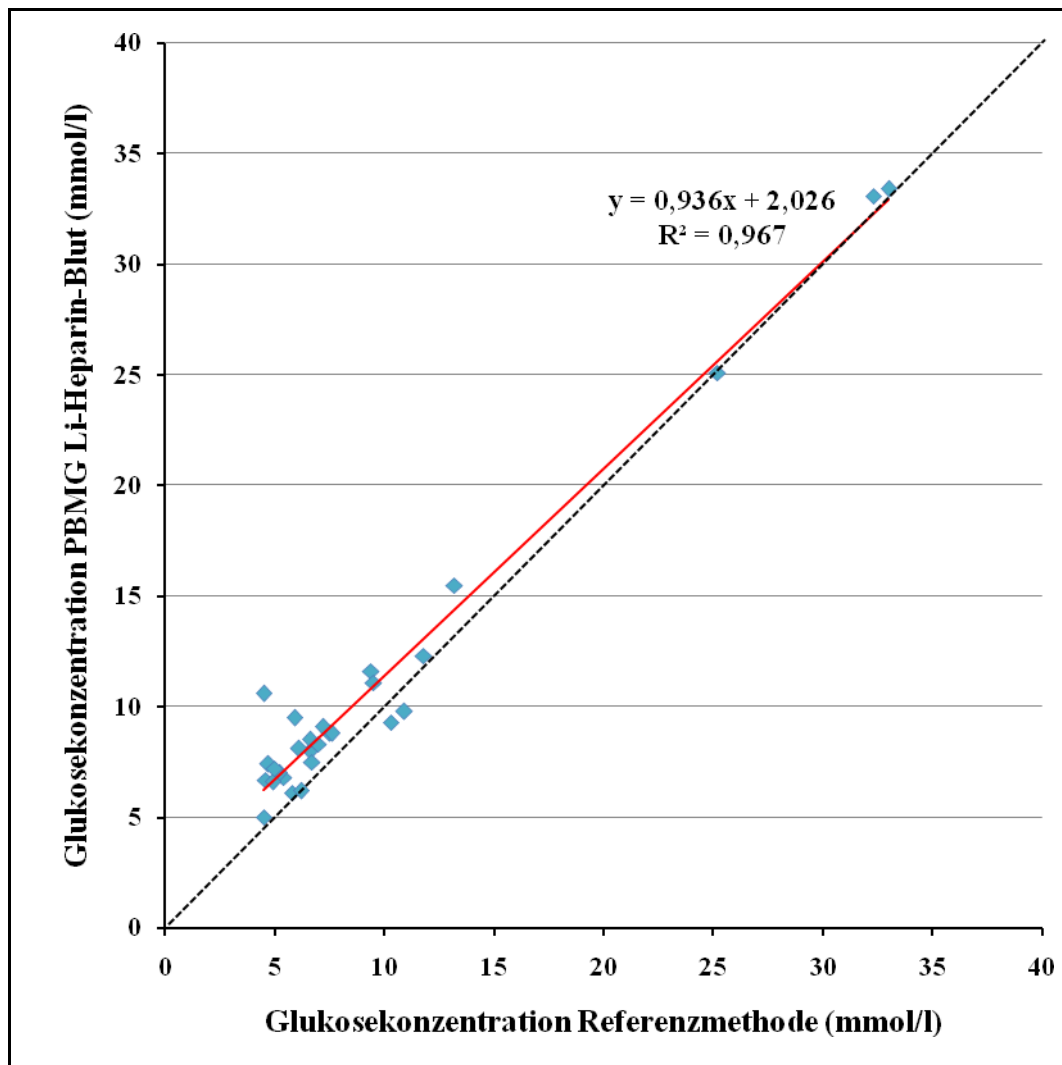


Abbildung 30: Glukosekonzentration der 28 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) Gluco Calea aus venösen Li-Heparin-Proben in mmol/l (Y-Achse) versus Glukosekonzentration der Messwerte der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok für den Vergleich der Messwerte des PBMG aus Li-Heparin-Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode aus Serum lautete $y = 0,949x + 2,006$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde keine signifikante Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok festgestellt. Die Abweichung des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse war signifikant (Kapitel III.2.3.1). Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus 28 venösen Li-Heparin-Blutproben mit den Messwerten der Referenzmethode aus Serum ergab eine absolute Bias von 1,4 mmol/l mit einer SD von 1,4 mmol/l und eine relative Bias

von 24,0 % mit einer SD von 28,5 %.

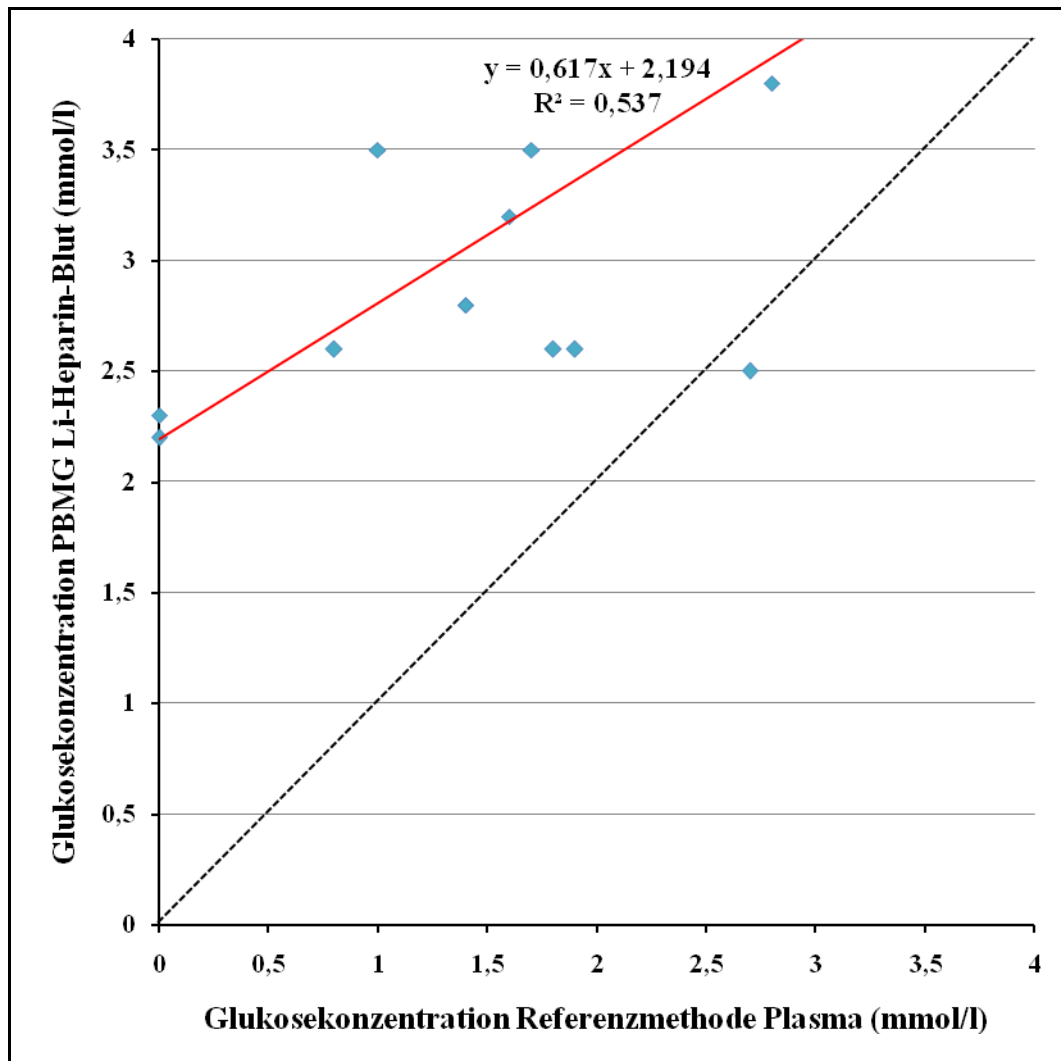


Abbildung 31: Glukosekonzentration der 11 Messwerte des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) Gluco Calea aus venösen, hypoglykämischen Li-Heparin-Proben in mmol/l (Y-Achse) *versus* Glukosekonzentration der Messwerte der Referenzmethode in mmol/l (X-Achse) mit Winkelhalbierender (gestrichelte schwarze Linie), linearer Regressionsgeraden (rote Linie), Regressionsgleichung $y = ax + b$ und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Die Regressionsgleichung nach Passing-Bablok lautete $y = 0,714x + 2,043$. Bei der Regressionsanalyse nach Passing-Bablok wurde keine signifikante Abweichung der Steigung der Regressionsgeraden nach Passing-Bablok festgestellt. Die Abweichung des Schnittpunktes der Geraden mit der Y-Achse war signifikant (Kapitel III.2.3.1). Der Vergleich der Messergebnisse des PBMG aus 11 venösen, hypoglykämischen Li-Heparin-Blutproben mit den Messwerten

der Referenzmethode aus Plasma ergab eine absolute Bias von 1,5 mmol/l mit einer SD von 0,7 mmol/l und eine relative Bias von 83,1 % mit einer SD von 72,0 %.

1.2.4.2. Einfluss von Laborparametern

Der Einfluss verschiedener Laborparameter auf die Richtigkeit der Glukosemessung des PBMG Gluco Calea aus venösen Vollblutproben wurde untersucht. In Tabelle 24 sind der jeweilige Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau und der p-Wert angegeben. Die in Abhängigkeit der Glukosekonzentration und des Hämatokrits getrennt berechneten Bias der Messungen des PBMG aus venösen Vollblutproben im Vergleich zu den Messwerten der Referenzmethode sind in Tabelle 25 und Tabelle 26 aufgeführt.

Tabelle 24: Korrelation der Messabweichung des Gluco Calea mit der Konzentration verschiedener Laborparameter und Angabe der p-Werte. Fett gedruckte p-Werte kennzeichnen einen statistisch signifikanten Einfluss ($p < 0,05$) der Konzentration des jeweiligen Laborparameters auf die Messabweichung des Gluco Calea.

Laborparameter	Probenanzahl	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
Glukose	30	-0,574	< 0,001
Hämatokrit	30	-0,459	< 0,001
Triglyzeride	30	-0,067	0,604
Cholesterin	30	-0,341	0,008
Bilirubin	15	-0,010	0,960
Totalprotein	15	-0,191	0,322
Albumin	15	-0,276	0,151
Harnstoff	17	0,206	0,249
Kreatinin	17	0,125	0,483

Tabelle 25: Bias und Standardabweichung (SD) der Messwerte des Gluco Calea aus venösen Vollblutproben für hypo-, normo- und hyperglykämische Messwerte (mmol/l = Millimol pro Liter).

Glukosekonzentration (mmol/l)	Probenanzahl	Bias (%)	SD (%)
< 3,6	0		
3,6 – 6,9	17	38,8	29,5
> 6,9	13	11,4	11,6

Tabelle 26: Bias und Standardabweichung (SD) der Messwerte des Gluco Calea aus venösen Vollblutproben in Abhängigkeit des Hämatokrits (l/l = Liter pro Liter).

Hämatokrit (l/l)	Probenanzahl	Bias (%)	SD (%)
< 0,33	15	36,8	32,6
0,33 – 0,44	12	20,5	14,4
> 0,44	3	3,0	27,0

1.3. Beurteilung nach ISO-Norm 15197:2013

In Tabelle 27 sind die Ergebnisse der Consensus EGA in Anlehnung an die Kriterien der ISO-Norm 15197:2013 für die Messwerte der vier untersuchten PBMG aus venösen Vollblutproben dargestellt. Die Beurteilung der kapillären Glukosemessung des GlucoMen[®] LX Plus anhand Consensus EGA (Kapitel II.2.2.2) ist in Tabelle 28 aufgeführt.

Tabelle 27: Absolute und prozentuale Anzahl (in Klammern) der Messergebnisse der portablen Blutglukosemessgeräte (PBMG) aus venösen Vollblutproben in den jeweiligen Zonen der Consensus Error-Grid-Analyse. Messwerte, die in Zone A oder B fallen sind klinisch akzeptabel. Messergebnisse, die in Zone C, D oder E liegen sind klinisch signifikante Messfehler, die zu falschen Therapieentscheidungen führen können.

PBMG	A und B	C	D	E
GlucoMen [®] LX Plus	198/199 (99,5 %)	1/199 (0,5 %)	0	0
Bionano [®]	192/198 (97 %)	6/198 (3 %)	0	0
Precision Xceed	196/198 (99 %)	2/198 (1 %)	0	0
Gluco Calea	29/30 (97 %)	1/30 (3 %)	0	0

Tabelle 28: Absolute und prozentuale Anzahl (in Klammern) der Messergebnisse des GlucoMen[®] LX Plus aus Kapillarblutproben in den jeweiligen Zonen der Consensus Error-Grid-Analyse. Messwerte, die in Zone A oder B fallen sind klinisch akzeptabel. Messergebnisse, die in Zone C, D oder E liegen sind klinisch signifikante Messfehler, die zu falschen Therapieentscheidungen führen können. (PBMG = portables Blutglukosemessgerät).

PBMG	A und B	C	D	E
GlucoMen [®] LX Plus	92/92 (100 %)	0	0	0

In Tabelle 29 ist die berechnete Anzahl an Messungen der PBMG aus venösen Vollblutproben, die innerhalb der maximalen Messabweichung laut ISO-Norm 15197:2013 lagen, aufgeführt. Die Beurteilung der Messungen des GlucoMen[®] LX Plus aus Kapillarblut ist in Tabelle 30 dargestellt. Die maximal erlaubte Messabweichung für Proben mit Glukosekonzentrationen von $< 5,55$ mmol/l beträgt $\pm 0,83$ mmol/l. Für Proben mit Glukosekonzentrationen $\geq 5,55$ mmol/l beträgt die erlaubte Messabweichung maximal ± 15 %. Die Angabe der maximalen Messabweichung in mmol/l oder in % wurde so in der ISO-Norm 15197:2013 festgelegt.

Tabelle 29: Absolute und relative Anzahl (in Klammern) der Messergebnisse der portablen Blutglukosemessgeräte (PBMG) aus venösen Vollblutproben innerhalb der maximalen Messabweichung für Glukosewerte < 5,55 mmol/l und Werte ≥ 5,55 mmol/l (mmol/l = Millimol pro Liter).

PBMG	Glukosekonzentration < 5,55 mmol/l und Messabweichung maximal ± 0,83 mmol/l	Glukosekonzentration ≥ 5,55 mmol/l und Messabweichung maximal ± 15 %
GlucoMen® LX Plus	55/64 (86 %)	89/136 (65 %)
Bionano®	37/64 (58 %)	104/135 (77 %)
Precision Xceed	32/61 (52 %)	68/138 (49 %)
Gluco Calea	16/8 (13 %)	9/23 (40 %)

Tabelle 30: Absolute und relative Anzahl (in Klammern) der Messergebnisse des portablen Blutglukosemessgerätes (PBMG) GlucoMen® LX Plus aus Kapillarblutproben innerhalb der maximalen Messabweichung für Glukosewerte < 5,55 mmol/l und Werte ≥ 5,55 mmol/l (mmol/l = Millimol pro Liter).

PBMG	Glukosekonzentration < 5,55 mmol/l und Messabweichung maximal ± 0,83 mmol/l	Glukosekonzentration ≥ 5,55 mmol/l und Messabweichung maximal ± 15 %
GlucoMen® LX Plus	21/32 (66 %)	33/60 (55 %)

2. Vergleichende Darstellung

Um eine vergleichende Betrachtung der Ergebnisse der Evaluation der einzelnen PBMG zu ermöglichen, wurde ein Teil der bereits beschriebenen errechneten Ergebnisse tabellarisch zusammengefasst. Dies umfasst zum einen die berechneten Parameter zur Beurteilung der Richtigkeit und Präzision der Geräte. Zum anderen wurde der Einfluss verschiedener Laborparameter auf die Richtigkeit der Messergebnisse der PBMG aus venösen Vollblutproben vergleichend dargestellt.

2.1. Vergleich der Richtigkeit und der Präzision

In Tabelle 31 bis Tabelle 33 sind die berechneten Ergebnisse der Validierung der vier untersuchten PBMG in Abhängigkeit der Blutprobenart gegenübergestellt. Tabelle 33 enthält die Ergebnisse der Messwerte der PBMG aus beiden Gruppen von Li-Heparin-Proben.

Tabelle 31: Bias und Streuung der Messungen der portablen Blutglukosemessgeräte aus venösen Vollblutproben im Vergleich zu den Messwerten der Referenzmethode (PBMG = portables Blutglukosemessgerät, SD = Standardabweichung, CV = Variationskoeffizient).

PBMG	Bias (%)	SD (%)	Intraassay-CV (%)
GlucoMen [®] LX Plus	-10,3	11,8	6,5
Bionano [®]	9,0	20,3	6,7
Precision Xceed	-13,0	17,0	6,1
Gluco Calea	26,9	27,0	3,4

Tabelle 32: Bias und Standardabweichung der Messungen der portablen Blutglukosemessgeräte aus venösen EDTA-Blutproben im Vergleich zu den Messwerten der Referenzmethode (PBMG = portables Blutglukosemessgerät, SD = Standardabweichung).

PBMG	Bias (%)	SD (%)
GlucoMen [®] LX Plus	-22,1	10,5
Bionano [®]	2,4	17,1
Precision Xceed	-15,4	15,8
Gluco Calea	22,3	29,2

Tabelle 33: Bias und Standardabweichung der Messungen der portablen Blutglukosemessgeräte aus venösen Li-Heparin-Blutproben im Vergleich zu den Messwerten der Referenzmethode (PBMG = portables Blutglukosemessgerät, SD = Standardabweichung).

PBMG	Bias (%)	SD (%)	Bias hypoglykämische Proben (%)	SD hypoglykämische Proben (%)
GlucoMen [®] LX Plus	-14,9	15,3	-7,6	26,3
Bionano [®]	-0,9	23,3	-24,6	26,9
Precision Xceed	-13,4	19,4	-13,8	27,7
Gluco Calea	24,1	28,5	83,1	72,0

2.2. Vergleich des Einflusses von Laborparametern

Der Einfluss der Laborparameter auf die Richtigkeit der Messergebnisse der PBMG aus venösen Vollblutproben ist in Tabelle 34 vergleichend dargestellt. Dabei ist durch die Angabe der p-Werte ersichtlich, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang vorliegt oder nicht.

Tabelle 34: Zur Beurteilung des Einflusses von Laborparametern auf die Richtigkeit der Messergebnisse der portablen Blutglukosemessgeräte (PBMG) aus venösen Vollblutproben mittels Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau errechnete p-Werte. Fett gedruckte p-Werte kennzeichnen statistisch signifikante ($p < 0,05$) Einflüsse von Laborparametern.

PBMG	Glukose	Hämatokrit	Triglyzeride	Cholesterin	Bilirubin	Totalprotein	Albumin	Harnstoff	Kreatinin
GlucoMen® LX Plus	0,002	0,264	0,699	0,336	0,771	0,329	0,599	0,711	0,658
Bionano®	0,001	< 0,001	0,941	0,070	0,010	0,743	0,003	0,217	0,847
Precision Xceed	0,570	< 0,001	0,368	0,019	0,017	0,244	0,006	0,006	0,606
Gluco Calea	< 0,001	< 0,001	0,604	0,008	0,960	0,322	0,151	0,249	0,483

V. DISKUSSION

PBMG werden im human- und veterinärmedizinischen Bereich zur Bestimmung der Blutglukosekonzentration angewendet (JOSEPH et al., 1987; VAN DE MAELE et al., 2005; SACKS et al., 2011). Die Glukosemessung mit PBMG bei Katzen wird bislang häufig mittels humanmedizinischer Geräte durchgeführt (ROOMP & RAND, 2009). Inzwischen sind auch wenige PBMG für den Einsatz bei Katzen erhältlich (ZINI et al., 2009; HAFNER et al., 2012). Da neuere Geräte schneller messen und deutlich geringere Blutmengen zur Bestimmung der Glukosekonzentration benötigen als ältere Modelle, hat die Verwendung neuer PBMG zur Blutglukosemessung bei Katzen einen großen Vorteil gegenüber dem Einsatz älterer Modelle (WESS & REUSCH, 2000a; ZEUGSWETTER et al., 2007). Im Rahmen ihrer Anwendung im Bereich der klinischen Medizin ist die Kenntnis der Richtigkeit und Präzision der Messergebnisse essentiell für die Interpretation (STEFFES & SACKS, 2005). In der vorliegenden Studie wurden daher drei neuere humanmedizinische (GlucoMen® LX Plus, Bionano®, Precision Xceed) und ein kürzlich in den Markt eingeführtes veterinärmedizinisches PBMG (Gluco Calea) für ihren Einsatz zur Messung der Blutglukosekonzentration bei Katzen validiert.

PBMG sind laut Hersteller zur Messung der Blutglukosekonzentration aus Kapillarblut bestimmt. Bei Katzen stellt die Gewinnung eines zur Messung ausreichend großen Tropfens eine der Schwierigkeiten bei der Anwendung portabler Blutglukosemessgeräte dar (CASELLA et al., 2005). In der vorliegenden Studie wurden die Messergebnisse des PBMG GlucoMen® LX Plus mit den Messwerten des PBMG aus venösen Vollblutproben ohne Antikoagulans verglichen, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob die unmittelbare Bestimmung der Glukosekonzentration mit PBMG im Rahmen venöser Blutentnahmen vergleichbare Ergebnisse liefert. Der Vergleich der kapillären und venösen Messung wurde in dieser Studie mit dem GlucoMen® LX Plus durchgeführt, da dieses Gerät das kleinste Probenvolumen benötigt. In der Literatur ist beschrieben, dass die elektrochemische Messmethode von PBMG durch den unterschiedlichen Sauerstoffpartialdruck in venösen und kapillären Blutproben beeinflusst wird und dadurch niedrigere Glukosekonzentrationen in Kapillarblutproben gemessen werden (WIENER, 1991; WESS & REUSCH,

2000b; TANG et al., 2001). Die in dieser Studie festgestellte Abweichung der Messwerte des PBMG GlucoMen® LX Plus lag mit $-0,3 \pm 0,8$ mmol/l signifikant systematisch unter den Werten des PBMG aus den zugehörigen venösen Vollblutproben. Das GlucoMen® LX Plus misst die Konzentration der Blutglukose mittels elektrochemischer Methode. Die systematisch unter den Messwerten des PBMG aus venösen Vollblutproben liegenden Messwerte des PBMG aus Kapillarblutproben lassen sich demnach mit dem in der Literatur genannten Zusammenhang der Glukosekonzentrationsmessung mit PBMG aus venösen und kapillären Blutproben erklären. Aufgrund der einheitlichen elektrochemischen Messmethode der in dieser Studie untersuchten PBMG, ist dieser Zusammenhang vermutlich auch auf das PBMG Bionano®, Precision Xceed und Gluco Calea übertragbar.

Die Evaluation der Präzision der PBMG erfolgte in der vorliegenden Studie durch die Untersuchung des Intraassay-Variationskoeffizienten der Wiederholungsmessungen aus venösen Vollblutproben. Die Berechnung der Koeffizienten ergab für alle Geräte annähernd vergleichbare Werte, wobei das PBMG Gluco Calea eine bessere Präzision bei Wiederholungsmessungen aufwies als die humanmedizinischen Geräte. Das Ausmaß der Präzision von Wiederholungsmessungen differierte demnach zwischen unterschiedlichen Geräten. Zeugswetter und Benesch (2008) ermittelten in einer Studie für ein humanmedizinisches PBMG einen Intraassay-Variationskoeffizienten von 3,9 %, der mit dem des veterinärmedizinischen Gluco Calea vergleichbar ist (ZEUGSWETTER & BENESCH, 2008). Die ISO-Norm 15197:2013 enthält keine spezielle Anforderung an Variationskoeffizienten von PBMG (TECHNICAL COMMITTEE ISO/TC 212). In einer Studie von Wess et al. (2000b) wurden die Variationskoeffizienten von fünf humanmedizinischen PBMG mit Werten von < 8 % als gut bewertet (WESS & REUSCH, 2000a). Die in dieser Studie untersuchten PBMG ergaben demnach präzise Messwerte bei Wiederholungsmessungen und die Präzision von humanmedizinischen PBMG und veterinärmedizinischen PBMG scheint vergleichbar zu sein.

Die Untersuchung der Richtigkeit der vier PBMG wurde durch den Vergleich der Messwerte der PBMG aus venösen Blutproben mit den Ergebnissen der Referenzmethode durchgeführt und ergab große Unterschiede zwischen den einzelnen Geräten. Während die Messwerte des PBMG GlucoMen® LX Plus und

des Precision Xceed durchschnittlich eher unter den Messwerten der Referenzmethode lagen, überschätzten das PBMG Bionano[®] und das Gluco Calea im Mittel die Glukosekonzentration. In humanmedizinischen Studien zur Validierung von PBMG wurden deutliche Unterschiede der Messabweichungen in Abhängigkeit des glykämischen Bereiches beschrieben. Daher wird empfohlen, das Ausmaß der Messdifferenz nach glykämischen Bereichen getrennt zu betrachten (CHMIELEWSKI, 1995; TRAJANOSKI et al., 1996; BRUNNER et al., 1998). In der vorliegenden Studie ergab die Untersuchung des Zusammenhangs der Glukosekonzentration mit der Bias der Ergebnisse der PBMG aus Vollblutproben bei den PBMG GlucoMen[®] LX Plus, Bionano[®] und Gluco Calea einen statistisch signifikanten Zusammenhang. Bei Betrachtung der für die einzelnen glykämischen Bereiche berechneten Bias des PBMG Bionano[®] wurde festgestellt, dass dieses PBMG in allen glykämischen Bereichen die Glukosekonzentration überschätzte und die Bias mit zunehmender Glukosekonzentration abnahm. Das PBMG GlucoMen[®] LX Plus hingegen überschätzte Werte im hypoglykämischen Bereich und unterschätzte normo- und hyperglykämische Werte. Daher ist keine Vorhersage über die Qualität der Messabweichung über den gesamten glykämischen Bereich möglich. Für die Auswertung des PBMG Gluco Calea lagen keine hypoglykämischen venösen Vollblutproben vor, daher kann keine Aussage über die Bias dieses PBMG bei Messung der Glukosekonzentration in hypoglykämischen venösen Vollblutproben getroffen werden.

Unterschiede in Quantität und Qualität der Messabweichungen der Geräte wurden auch bei der Validierung von fünf humanmedizinischen PBMG durch Wess und Reusch (2000a) und sechs humanmedizinischen PBMG von Dobromylskyj und Sparkes (2010) für den Einsatz bei Katzen festgestellt (WESS & REUSCH, 2000a; DOBROMYLSKYJ & SPARKES, 2010). Eine allgemeine Aussage über die Art der Abweichung bei Messung der Blutglukosekonzentration von Katzen mittels humanmedizinischer PBMG kann somit nicht getroffen werden.

Antikoagulanzen, wie EDTA, können mit der Messung der Blutglukosekonzentration von PBMG interferieren und sollten daher bei der Validierung dieser Geräte berücksichtigt werden (TECHNICAL COMMITTEE ISO/TC 212). In der vorliegenden Studie waren alle Messergebnisse des PBMG Bionano[®], des Precision Xceed und des Gluco Calea aus antikoagulierten

Blutproben mit den Messwerten aus den zugehörigen venösen Vollblutproben ohne Antikoagulanzen vergleichbar, wobei beim Vergleich der Messergebnisse der PBMG Bionano[®] und Gluco Calea aus EDTA-Blutproben mit den Messwerten der Geräte aus venösen Blutproben ohne Antikoagulanzen und bei Vergleich der Messwerte des Gluco Calea aus Li-Heparin-Proben mit den Ergebnissen aus venösen Blutproben ohne Antikoagulanzen eine systematische Abweichung gesehen wurde. Die Abweichung des PBMG GlucoMen[®] LX Plus zwischen den Messwerten aus mit EDTA antikoagulierten Blutproben und denjenigen aus venösen Blutproben ohne Antikoagulanzen war signifikant systematisch und proportional und damit nicht kalkulierbar. Die Messwerte des GlucoMen[®] LX Plus aus Li-Heparin-Proben konnten unter Beachtung der linearen Abweichung mit den Messwerten aus venösen Blutproben ohne Antikoagulanzen verglichen werden. Unterschiede in der Beeinflussung der Messergebnisse verschiedener PBMG durch Antikoagulanzen wurden ebenfalls in einer von Wess und Reusch (2000a) durchgeführten Studie zur Validierung humanmedizinischer PBMG bei Katzen festgestellt. Vier der in dieser Studie untersuchten PBMG wurden nicht durch EDTA oder Li-Heparin beeinflusst, während ein PBMG signifikant durch Fluorid beeinflusst wurde (WESS & REUSCH, 2000a). Die Ergebnisse des GlucoMen[®] LX Plus bestätigten die Angabe des Herstellers dieses Gerätes, laut derer die Bestimmung der Blutglukosekonzentration nicht aus EDTA-Blutproben erfolgen sollte. Herstellerangaben hinsichtlich der Beeinflussung von PBMG durch Antikoagulanzen stimmten allerdings in der Studie von Wess und Reusch (2000a) bei allen Geräten nicht mit den Ergebnissen der Autoren überein (WESS & REUSCH, 2000a). Die Übertragbarkeit der Angaben von Interferenzen durch Hersteller humanmedizinischer PBMG auf ihren Einsatz bei Katzen scheint demnach nicht grundsätzlich gewährleistet zu sein.

In einer Studie von Zeugswetter et al. (2007) wurden dehydrierte, azotämische, ikterische und ketoazidotische Katzen bei der Validierung eines PBMG ausgeschlossen (ZEUGSWETTER et al., 2007). Laut Herstellerangaben ist das Vorliegen einer Dehydratation, Hyperglykämie oder Ketose als Faktor beschrieben, der die Messergebnisse der Geräte beeinflussen kann. In der vorliegenden Studie waren keine Ausschlusskriterien festgelegt, und der Einfluss des Hydratationszustandes, einer Azotämie oder eines Ikterus des Patienten

konnte für manche der untersuchten PBMG bestätigt werden. Da der Einsatzbereich von PBMG bei Katzen die Betreuung diabetischer sowie intensivmedizinischer Patienten umfasst (VAN DE MAELE et al., 2005; DOBROMYLSKYJ & SPARKES, 2010), hat die Verlässlichkeit von Messergebnissen portabler Blutglukosemessgeräte auch bei veränderten Glukosekonzentrationen und veränderten Stoffwechselsituationen eine große Bedeutung. Daher sollte dies bei der Evaluation unterschiedlicher Geräte berücksichtigt werden.

In human- und veterinärmedizinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass der Hkt einer Blutprobe die Richtigkeit von Messergebnissen portabler Blutglukosemessgeräte in unterschiedlichem Maß beeinflusst (TANG et al., 2000b; ZEUGSWETTER & BENESCH, 2008; DAVES et al., 2011). Ein Einfluss des Hkt auf verschiedene PBMG wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls festgestellt. Die Bias des PBMG Bionano[®], des Precision Xceed und des Gluco Calea korrelierten signifikant mit der Höhe des Hkt, wobei die Bias des Bionano[®] bei erniedrigtem Hkt höher war als bei Proben mit normalen oder erhöhten Hämatokritwerten. Die Bias des Gluco Calea bei erhöhten Hämatokritwerten war geringer als die Bias bei Proben mit normalem oder erniedrigtem Hkt. Die Bias des Precision Xceed war bei erniedrigten Hämatokritwerten niedriger als bei normalen oder erhöhten Hämatokritwerten. Die Bias des PBMG GlucoMen[®] LX Plus wies im Gegensatz zu den anderen drei Geräten keine Korrelation mit dem Hkt auf. Kritisch-krankte Katzen entwickeln häufig Anämien im Sinne einer Anämie der chronischen Erkrankung (CHAN et al., 2006), und bei nicht eingestellten Diabetikern kann es zu starken Schwankungen des Hkt kommen (DACOMBE et al., 1981). Die Messabweichungen des PBMG Bionano[®], Precision Xceed und des Gluco Calea sind damit ohne gleichzeitige Kenntnis des Hkt des Patienten unvorhersehbar. Im Vergleich dazu ist die Anwendung des PBMG GlucoMen[®] LX Plus, dessen Richtigkeit nicht durch den Hkt beeinflusst wird, besonders bei instabilen Patienten von Vorteil. Allerdings konnte in der vorliegenden Studie festgestellt werden, dass das PBMG GlucoMen[®] LX Plus die meisten Fehlermeldungen anzeigte und alle Fehlermeldungen aus venösen Vollblutproben bei Proben mit einem Hkt, der deutlich unter dem vom Hersteller angegebenen Hämatokritbereich lag, auftraten. Obwohl der Hämatokritbereich des PBMG GlucoMen[®] LX Plus laut Hersteller größer ist als derjenige der anderen

drei Geräte, konnte mit dem PBMG GlucoMen® LX Plus in mehreren Fällen keine Aussage über die Blutglukosekonzentration hochgradig anämischer Tiere gemacht werden, während das PBMG Bionano®, Precision Xceed und Gluco Calea zumindest Messwerte anzeigten. Da die Messergebnisse der Blutglukose dieser drei PBMG jedoch signifikant mit der Höhe des Hkt korrelieren, kann bei diesen Geräten, im Vergleich zum PBMG GlucoMen® LX Plus, von stärker abweichenden Messwerten bei anämischen Tieren ausgegangen werden.

Der Einfluss der Triglyzeridkonzentration auf die Richtigkeit von PBMG wurde in humanmedizinischen Studien beschrieben (TANG et al., 2000b). In der vorliegenden Studie und zwei vorangegangenen Studien zur Validierung humanmedizinischer PBMG für den Einsatz bei Katzen (ZEUGSWETTER et al., 2007; ZEUGSWETTER & BENESCH, 2008) konnte kein signifikanter Einfluss der Triglyzeridkonzentration auf die Richtigkeit der untersuchten PBMG festgestellt werden. Desweiteren wurde in der vorliegenden Studie kein Einfluss der Totalprotein- und Kreatininkonzentration auf die Richtigkeit der Messergebnisse aus venösen Vollblutproben festgestellt. Die mögliche Interferenz dieser Substanzen sowie der Albumin- und Harnstoffkonzentration ist in der ISO-Norm 15197:2013 beschrieben (TECHNICAL COMMITTEE ISO/TC 212). Der Einfluss der Cholesterin-, Kreatinin-, Albumin- und Harnstoffkonzentration wurde bislang in keiner Studie zur Validierung portabler Blutglukosemessgeräte bei Katzen untersucht. Das PBMG Bionano® und das Precision Xceed wiesen in der vorliegenden Studie einen statistisch signifikanten Einfluss der Albuminkonzentration auf, obwohl keine Korrelation mit der Totalproteinkonzentration festgestellt werden konnte. Die Ergebnisse des PBMG Precision Xceed wurden zudem signifikant durch die Harnstoff- und Cholesterinkonzentration beeinflusst. Der Einfluss der Bilirubinkonzentration wurde in einer Studie von Zeugswetter und Benesch (2008) untersucht. Dabei konnte kein signifikanter Einfluss der Bilirubinkonzentration auf die Richtigkeit des untersuchten humanmedizinischen PBMG festgestellt werden (ZEUGSWETTER & BENESCH, 2008). In der vorliegenden Studie korrelierten die Messabweichungen der Blutglukose des PBMG Bionano® und des Precision Xceed hingegen signifikant mit der Bilirubinkonzentration. Es bestehen demnach Unterschiede in der Beeinflussung der Richtigkeit von PBMG durch diverse Laborparameter. Die Bedeutung von Beeinflussungen der Richtigkeit von PBMG

differiert je nach Einsatzgebiet der Geräte. Werden PBMG zur Bestimmung der Blutglukosekonzentration bei kritisch-kranken oder multimorbiden Tieren eingesetzt, liefern Geräte wie das GlucoMen® LX Plus und das Gluco Calea richtigere Ergebnisse als das PBMG Bionano® oder Precision Xceed.

Ein Einfluss der Laborparameter auf die Richtigkeit der Messungen des PBMG GlucoMen® LX Plus aus Kapillarblut wurde in dieser Studie nicht gesondert untersucht. Allerdings differieren die Messabweichungen der zeitgleich entnommenen venösen Blutproben von den Messabweichungen der Kapillarblutproben in so geringem Maße, dass davon ausgegangen werden kann, dass der Einfluss der Laborparameter auf die Messung der Glukosekonzentration aus Kapillarblut und aus venösen Vollblutproben vergleichbar ist.

Bei der Beurteilung des Einflusses der Laborparameter auf die Richtigkeit der PBMG in der vorliegenden Studie ist zu beachten, dass eine sehr geringe Probenzahl mit erhöhten Hämatokritwerten und erhöhter Bilirubin-, Albumin- und Totalproteinkonzentration sowie erniedrigter Albumin- und Totalproteinkonzentration zur Auswertung zur Verfügung stand. Daher ist es möglich, dass ein in dieser Studie als nicht signifikant beurteilter Einfluss von Parametern unterschätzt wurde. Desweiteren ist in humanmedizinischen Studien ein Einfluss des pH-Wertes der Blutprobe auf die Richtigkeit von PBMG beschrieben (TANG et al., 2000a). Der pH-Wert der Blutproben wurde in der vorliegenden Studie nicht bestimmt. Zu beachten ist ebenfalls, dass der Einfluss der Laborparameter auf die Richtigkeit zur Erfassung hypo-, normo- und hyperglykämischer Bereiche aus venösen Vollblutproben evaluiert wurde und diese nur eine sehr geringe Anzahl hypoglykämischer Proben aufwiesen.

Aufgrund dieser geringen Anzahl hypoglykämischer Proben wurden in der vorliegenden Studie durch präanalytische Glykolyse in Li-Heparin-Proben bei Raumtemperatur hypoglykämische Proben erzeugt. Diese Vorgehensweise wurde von Wess und Reusch (2000a) in einer Studie zur Validierung portabler Blutglukosemessgeräte beschrieben. In dieser Studie wurde kein Einfluss des Antikoagulans Li-Heparin auf die Richtigkeit der untersuchten PBMG beschrieben, und die erzeugten hypoglykämischen Proben wurden mit den venösen Vollblutproben ausgewertet (WESS & REUSCH, 2000a). In der vorliegenden Studie wurde dagegen ein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der Glukosemessung der PBMG GlucoMen® LX Plus und Gluco

Calea aus venösen Blutproben ohne Antikoagulanzen und den Messwerten aus Li-Heparin-Blutproben festgestellt. Daher wurden die hypoglykämischen Li-Heparin-Proben in der vorliegenden Studie nicht in die Evaluation der anderen venösen Vollblutproben eingeschlossen und separat ausgewertet. Die Auswertung der hypoglykämischen Li-Heparin-Proben ergab, dass die drei humanmedizinischen PBMG die Glukosekonzentration im hypoglykämischen Bereich im Mittel unterschätzten, während die Messwerte des Gluco Calea durchschnittlich über den Messwerten der Referenzmethode lagen. Bei Verwendung der PBMG GlucoMen® LX Plus, Bionano® und Precision Xceed zur Messung der Blutglukosekonzentration bei Katzen wurden Hypoglykämien demnach eher erkannt als mit dem PBMG Gluco Calea.

Laut ISO-Norm 15197:2013 sollten mindestens 95 % der Messwerte portabler Blutglukosemessgeräte die in der Norm beschriebene maximal erlaubte Messabweichung nicht überschreiten (TECHNICAL COMMITTEE ISO/TC 212). Bei der Beurteilung der PBMG anhand dieses Kriteriums der ISO-Norm 15197:2013 erfüllte keines der in der vorliegenden Studie evaluierten PBMG die Anforderungen der Norm. Ein Vergleich der humanmedizinischen Geräte mit dem veterinärmedizinischen PBMG Gluco Calea kann bei dieser Beurteilung aufgrund der niedrigen Zahl der mit dem Gluco Calea untersuchten Proben nur eingeschränkt erfolgen.

Die Anforderung der ISO-Norm 15197:2013 dass 99 % der Messungen in Zone A und B der Consensus EGA liegen sollten, wurde von den PBMG GlucoMen® LX Plus und Precision Xceed erfüllt. Die PBMG Bionano® und Gluco Calea lagen aufgrund einer größeren Anzahl an Messwerten, die Zone C zugeordnet wurden, nur wenige Prozentpunkte unterhalb dieser Anforderung. Keines der PBMG zeigte Messabweichungen, die Zone D oder E der Consensus EGA zugeordnet worden wären. Obwohl keines der Geräte den Anforderungen der ISO-Norm 15197:2013 an die technische Genauigkeit von PBMG entsprach, war die klinische Relevanz ihrer Ungenauigkeiten laut der nach ISO-Norm 15197:2013 anerkannten Consensus EGA unerheblich. In einer Studie von Dobromylskyj und Sparkes (2010) zur Validierung von humanmedizinischen PBMG bei Katzen wurden die Zone A und der Zielbereich der Glukosekonzentration der EGA nach Clark et al. (1987) für die Validierung von PBMG bei Katzen verkleinert (DOBROMYLSKYJ & SPARKES, 2010). Dieses Vorgehen widerspricht

Angaben in der Literatur, nach denen die angestrebte Glukosekonzentration bei Katzen nicht in derartig engen Grenzen gehalten werden muss, wie sie in der EGA nach Clark et al. (1987) vorgegeben sind (WESS & REUSCH, 2000b; ZEUGSWETTER et al., 2007).

In der vorliegenden Studie wurden die PBMG anhand der Kriterien der aktuellen ISO-Norm 15197 zur Validierung portabler Blutglukosemessgeräte für die kapilläre Glukosemessung beim Menschen evaluiert und dementsprechend mittels der im humanmedizinischen Bereich anerkannten Consensus EGA für Typ 1 Diabetes beurteilt. Im Gegensatz zu den Anforderungen an die Validierung portabler Blutglukosemessgeräte in der Humanmedizin liegen für die Validierung dieser Messgeräte bei Katzen und in anderen Bereichen der Veterinärmedizin keine Richtlinien zur Durchführung und zur Beurteilung der Ergebnisse vor. In den bisher durchgeführten Studien zur Validierung von PBMG bei Katzen sind große Unterschiede im Bezug auf die Durchführung und die statistische Auswertung und Beurteilung der Ergebnisse feststellbar, was den direkten Vergleich der Evaluation einzelner Geräte in unterschiedlichen Studien nahezu unmöglich macht. Die Anwendung einheitlicher Validierungskriterien bei zukünftigen Studien zur Beurteilung der Genauigkeit von PBMG bei Katzen sollte daher etabliert werden. Die ISO-Norm 15197:2013 gibt Kriterien zur klinischen und statistischen Evaluation der Genauigkeit von PBMG an und ist als internationaler Standard anerkannt (STANDARDIZATION, 2003; FRECKMANN et al., 2012; TECHNICAL COMMITTEE ISO/TC 212). Bei Betrachtung der Beurteilung anhand der maximal erlaubten Messabweichung entspricht keines der in der vorliegenden Studie evaluierten PBMG dem Standard akkurater PBMG. Dies steht im Gegensatz zur Beurteilung der klinischen Genauigkeit anhand der Consensus EGA. Letztendlich erscheint aus klinischer Sichtweise die Erfüllung der EGA-Anforderung am wichtigsten.

Bei kombinierter Beurteilung der PBMG nach ISO-Norm 15197:2013 und nach klinischen Gesichtspunkten, wie Probenvolumen und Beeinflussbarkeit durch Störfaktoren im Blut, wies das PBMG GlucoMen® LX Plus deutliche Vorteile gegenüber anderen PBMG auf. Dieses Gerät lieferte mit Ausnahme von Messungen aus EDTA-Blut vergleichbare Ergebnisse, die durch keine der untersuchten Laborparameterveränderungen, außer der Glukosekonzentration, beeinflusst werden. Die zur Messung benötigte Blutmenge von 0,3 µl ist deutlich

geringer als das Probenvolumen anderer auf dem Markt erhältlicher PBMG, auch im Vergleich zu PBMG, die zum Einsatz bei Katzen bestimmt sind. Zusätzlich bietet es einen weiteren Vorteil durch die mögliche Bestimmung der Ketonkörperkonzentration. Diese Funktion wurde allerdings bisher noch nicht bei der Katze validiert. Die Ketonkörperbestimmung ist auch mit dem PBMG Precision Xceed möglich. Dieses Gerät wurde bereits in einer Studie von Weingart et al. (2012a) für die Ketonkörpermessung bei Katzen validiert (WEINGART et al., 2012a). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten auch für das PBMG Precision Xceed eine gute Vergleichbarkeit unterschiedlicher venöser Blutprobenarten. Es hat den großen Vorteil, dass die Messabweichung des Gerätes nicht von der Glukosekonzentration selbst beeinflusst werden, wie dies bei den anderen drei in dieser Studie untersuchten Geräten der Fall ist. Allerdings zeigte dieses Gerät im Vergleich zu den anderen PBGM die größte Anzahl an Interferenzen durch unterschiedliche Laborparameter.

Die Ergebnisse der Validierungsstudien verschiedener PBMG werden von praktizierenden Tierärzten genutzt, um eine fundierte Auswahl eines Gerätes für die klinische Anwendung treffen zu können und Besitzern diabetischer Katzen entsprechende Empfehlungen beim Kauf eines Messgerätes geben zu können (JOHNSON et al., 2009). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, dass Vor- und Nachteile eines PBMG nicht nur durch die messbare Genauigkeit und anhand der klinischen Relevanz von Messungenauigkeiten beurteilt werden sollten. Vielmehr ist für die Auswahl eines für Katzen geeigneten PBMG die Kombination aus den Ergebnissen standardisierter Validierungskriterien und deren Interpretation in Abhängigkeit des Einsatzgebietes des PBMG notwendig.

Wird die Glukosekonzentration nur aus kapillären Blutproben bestimmt, ist ein PBMG mit geringem Probenvolumen, wie das GlucoMen® LX Plus empfehlenswert. Ebenso kann dieses Gerät für die Anwendung bei diabetischen Katzen mit Begleiterkrankungen und damit einhergehenden Blutparameterveränderungen (z.B. Anämie, Urämie oder Hypoproteinämie) empfohlen werden. Liegen keine Begleiterkrankungen vor, können zur Glukosemessung bei Katzen auch PBMG, wie das Precision Xceed, verwendet werden, dessen Messabweichung über den gesamten glykämischen Bereich konstant ist. Daher ist die Durchführung einer kompletten Blutuntersuchung vor dem Kauf eines PBMG für ein Tier essentiell. Wird in der tierärztlichen Praxis die

Blutglukosekonzentration von Katzen häufig aus venösen Blutproben mit und ohne Antikoagulanzen bestimmt, bieten PBMG, deren Genauigkeit nicht durch Antikoagulanzen beeinflusst wird, einen Vorteil. In der vorliegenden Studie zeigte das PBMG Bionano[®] die geringste Beeinflussung durch Antikoagulanzen. Allerdings erfüllte dieses Gerät nicht die Anforderungen der ISO-Norm 15197:2013 an die Genauigkeit von PBMG. Die Vergleichbarkeit der Messwerte des PBMG Precision Xceed aus venösen Blutproben mit Antikoagulanzen mit den Messwerten aus venösen Blutproben ohne Antikoagulanzen war zwar geringer als die des Bionano[®], aber das Precision Xceed erfüllte die Anforderungen der Consensus EGA der ISO-Norm 15197:2013 und kann daher für die Glukosemessung aus venösen Blutproben mit und ohne Antikoagulanzen bei Katzen verwendet werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

PBMG werden bei Katzen routinemäßig zur Bestimmung der Blutglukosekonzentration in unterschiedlichen klinischen Einsatzgebieten angewendet (VAN DE MAELE et al., 2005; DOBROMYLSKYJ & SPARKES, 2010). Mehrere Studien im Bereich der Human- und Veterinärmedizin haben gezeigt, dass die Richtigkeit der Messergebnisse verschiedener PBMG in unterschiedlichem Maß durch verschiedene Parameter beeinflusst wird (WIENER, 1991; TANG et al., 2000b; WESS & REUSCH, 2000a). Ziel der vorliegenden Studie war es daher, drei neue humanmedizinische und ein kürzlich auf dem Markt erschienenenes veterinärmedizinisches PBMG für den Einsatz bei Katzen unter Berücksichtigung möglicher Einflussparameter zu validieren.

Die humanmedizinischen PBMG GlucoMen® LX Plus (A. Menarini Diagnostics GmbH, Florenz, Italien), Bionano® (Biotest Medical Corporation, Taichung, Taiwan) und Precision Xceed (Abbott Diabetes Care Ltd., Witney, Großbritannien) und das veterinärmedizinische PBMG Gluco Calea (Med Trust Handelsges. m. b. H., Marz, Österreich) wurden in dieser Studie anhand ihrer Messergebnisse und der Ergebnisse der Referenzmessung mit dem Analysesystem Cobas Integra® 400 plus (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) aus 207 venösen und 98 kapillären Blutproben evaluiert. Die Beurteilung erfolgte dabei durch die Bestimmung der Richtigkeit und Präzision der Geräte und deren klinischer Relevanz in Anlehnung an die ISO-Norm 15197:2013. Alle evaluierten PBMG zeigten Messungenauigkeiten, die nicht den Standard der ISO-Norm 15197:2013 hinsichtlich maximal erlaubter Messabweichung erfüllen. Dennoch erreichten das GlucoMen® LX Plus und das Precision Xceed die Anforderungen an die Consensus EGA der ISO-Norm 15197:2013. Beide Geräte erbrachten demnach bei mindestens 99 % der Messungen klinisch akkurate Ergebnisse für die Glukosemessung aus venösem Vollblut bei Katzen. Das GlucoMen® LX Plus zeigte bei Messung der Glukosekonzentration aus Kapillarblut 100 % klinisch akkurate Ergebnisse.

Bei Beurteilung der untersuchten PBMG anhand der Kriterien der ISO-Norm 15197:2013 und unter Berücksichtigung klinischer Aspekte für den Einsatz bei Katzen, zeigten das PBMG GlucoMen® LX Plus und das Precision Xceed bessere

Ergebnisse als das PBMG Bionano[®] und das Gluco Calea. Der Vergleich des PBMG GlucoMen[®] LX Plus und des Precision Xceed ergab in Abhängigkeit des Einsatzbereiches der Geräte unterschiedliche Vor- und Nachteile. Das PBMG GlucoMen[®] LX Plus benötigte die Hälfte des Probenvolumens des Precision Xceed und hatte eine niedrigere Bias und Standardabweichung der Messergebnisse aus venösen Vollblutproben. Allerdings überschätzte das GlucoMen[®] LX Plus im hypoglykämischen Bereich die Glukosekonzentration, während die Glukosekonzentration im normo- und hyperglykämischen Bereich unterschätzt wurde. Das PBMG Precision Xceed erbrachte eine sehr gute Vergleichbarkeit der Messergebnisse aus venösen Vollblutproben mit und ohne Antikoagulanzen. Desweiteren war die Richtigkeit der Messergebnisse unabhängig von der Höhe der Glukosekonzentration. Allerdings war die Richtigkeit der Messergebnisse des Precision Xceed von der Höhe des Hämatokrits und der Cholesterin-, Bilirubin-, Albumin- und Harnstoffkonzentration abhängig. Dieser Einfluss wurde bei der Auswertung der Messergebnisse des GlucoMen[®] LX Plus nicht festgestellt.

Ein Vergleich der in dieser Studie evaluierten PBMG mit Geräten, die in vorangegangenen Studien für den Einsatz bei Katzen validiert wurden, ist aufgrund der bislang uneinheitlichen Studiendurchführung und Beurteilungskriterien zur Validierung von portablen Blutglukosemessgeräten bei Katzen nur eingeschränkt möglich.

VII. SUMMARY

Portable blood glucose meters are routinely used in various clinical settings to determine blood glucose concentration in cats (VAN DE MAELE et al., 2005; DOBROMYLSKYJ & SPARKES, 2010). Several studies in veterinary and human medicine have shown that the accuracy of portable blood glucose meters is affected by different parameters (WIENER, 1991; TANG et al., 2000b; WESS & REUSCH, 2000a). Hence, the purpose of the present study was to validate three new human and one recently launched veterinary portable blood glucose meter for the use in cats, taking possible influencing factors into account.

This study evaluated the measurement results of the human portable blood glucose meters GlucoMen[®] LX Plus (A. Menarini Diagnostics GmbH, Firenze, Italy), Bionano[®] (Biotest Medical Corporation, Taichung, Taiwan) and Precision Xceed (Abbott Diabetes Care Ltd., Witney, United Kingdom) as well as the veterinary portable blood glucose meter Gluco Calea (Med Trust Handelsges. m. b. H., Marz, Austria) by comparison to reference measurements, performed with the analytical system Cobas Integra[®] 400 plus (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Glucose measurements of 207 venous and 98 capillary blood samples were obtained. Evaluation was based both on the devices' trueness and precision and their clinical relevance according to the ISO-Norm 15197:2013. All evaluated portable blood glucose meters showed inaccuracies that do not comply with the ISO-Norm 15197:2013 standard regarding the maximum tolerable inaccuracy. However, the GlucoMen[®] LX Plus and the Precision Xceed achieved the Consensus Error Grid Analysis' requirements of the ISO-Norm 15197:2013. Accordingly, both devices had a clinical accuracy of at least 99 % regarding the measurement of blood glucose when using venous whole blood of cats. Use of capillary blood samples to determine glucose concentration resulted in 100 % clinically accurate measurements with the GlucoMen[®] LX Plus.

Evaluation of the analyzed portable blood glucose meters by means of the ISO-Norm 15197:2013 criteria and in consideration of clinical issues in respect to their use in cats revealed that better results were obtained with the portable blood glucose meters GlucoMen[®] LX Plus and Precision Xceed than with the devices Bionano[®] and Gluco Calea. Comparison of the GlucoMen[®] LX Plus and Precision

Xceed showed different advantages and disadvantages depending on the application of the device. The portable blood glucose meter GlucoMen[®] LX Plus required half of the sample volume of the Precision Xceed and had a lower bias and standard deviation when using venous whole blood samples. However, the GlucoMen[®] LX Plus overestimated the glucose concentration in the hypoglycaemic range, whereas glucose concentration in the normo- and hyperglycaemic range was underestimated. The portable blood glucose meter Precision Xceed had very good comparability of venous whole blood measurements with and without anticoagulant, and the trueness of measurement was independent of blood glucose concentration. However, in contrast to the GlucoMen[®] LX Plus, the trueness of measurements of the Precision Xceed were affected by the haematocrit and the concentration of cholesterol, bilirubin, albumin and urea.

Direct comparison of the portable blood glucose meters evaluated in this study to other brands of portable blood glucose meters tested on cats in previous studies is of limited value due to substantial differences in methodology such as the criteria used for validation of the devices in cats.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Barham D, Trinder P. An improved colour reagent for the determination of blood glucose by the oxidase system. *Analyst* 1972; 97: 142-5.

Bennett N. Monitoring techniques for diabetes mellitus in the dog and the cat. *Clin Tech Small Anim Pract* 2002; 17: 65-9.

Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-10.

Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999; 8: 135-60.

Brunner GA, Ellmerer M, Sendlhofer G, Wutte A, Trajanoski Z, Schaupp L, Quehenberger F, Wach P, Krejs GJ, Pieber TR. Validation of home blood glucose meters with respect to clinical and analytical approaches. *Diabetes Care* 1998; 21: 585-90.

Bruns DE, Knowler WC. Stabilization of glucose in blood samples: Why it matters. *Clin Chem* 2009; 55: 850-2.

Burrin JM, Price CP. Measurement of blood glucose. *Ann Clin Biochem* 1985; 22: 327-42.

Casella M, Wess G, Reusch CE. Measurement of capillary blood glucose concentrations by pet owners: a new tool in the management of diabetes mellitus. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002; 38: 239-45.

Casella M, Hassig M, Reusch CE. Home-monitoring of blood glucose in cats with diabetes mellitus: evaluation over a 4-month period. *J Feline Med Surg* 2005; 7: 163-71.

Cerón JJ, Martínez-Subiela S, Hennemann C, Tecles F. The effects of different anticoagulants on routine canine plasma biochemistry. *Vet J* 2004; 167: 294-301.

Chan DL, Freeman LM, Rozanski EA, Rush JE. Alterations in carbohydrate metabolism in critically ill cats. *J Vet Emerg Crit Care* 2006; 16: S7-S13.

Chmielewski SA. Advances and strategies for glucose monitoring. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: S59-71.

Christopher MM, O'Neill S. Effect of specimen collection and storage on blood glucose and lactate concentrations in healthy, hyperthyroid and diabetic cats. *Vet Clin Pathol* 2000; 29: 22-8.

Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, Carter W, Pohl SL. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1987; 10: 622-8.

Cohen TA, Nelson RW, Kass PH, Christopher MM, Feldman EC. Evaluation of six portable blood glucose meters for measuring blood glucose concentration in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2009; 235: 276-80.

Cohn LA, McCaw DL, Tate DJ, Johnson JC. Assessment of five portable blood glucose meters, a point-of-care analyzer, and color test strips for measuring blood glucose concentration in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216: 198-202.

Colagiuri S, Sandbæk A, Carstensen B, Christensen J, Glumer C, Lauritzen T, Borch-Johnsen K. Comparability of venous and capillary glucose measurements in blood. *Diabet Med* 2003; 20: 953-6.

D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, Jacobs E, Kuwa K, Kulpmann WR, Larsson L, Lewenstam A, Maas AH, Mager G, Naskalski JW, Okorodudu AO. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose (abbreviated). *Clin Chem* 2005; 51: 1573-6.

Dacombe CM, Dalton RG, Goldie DJ, Osborne JP. Effect of packed cell volume on blood glucose estimations. *Arch Dis Child* 1981; 56: 789-91.

Daves M, Cemin R, Fattor B, Cosio G, Salvagno GL, Rizza F, Lippi G. Evaluation of hematocrit bias on blood glucose measurement with six different portable glucose meters. *Biochem Med (Zagreb)* 2011; 21: 306-11.

Devreese K, Leroux-Roels G. Laboratory assessment of five glucose meters designed for self-monitoring of blood glucose concentration. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31: 829-37.

Dobromylskyj MJ, Sparkes AH. Assessing portable blood glucose meters for clinical use in cats in the United Kingdom. *Vet Rec* 2010; 167: 438-42.

Feldman EC, Nelson RW (2004) Canine and feline endocrinology and reproduction, 3rd ed. Nelson RW, ed. Saint Louis: Elsevier 2004: 539-579.

Fink KS, Christensen DB, Ellsworth A. Effect of high altitude on blood glucose meter performance. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4: 627-35.

Fleeman LM, Rand JS. Options for Monitoring Diabetic Cats. In: *Consultations in Feline Internal Medicine*, 5edn. August JR, ed. Saint Louis: Elsevier 2006: 183-90.

Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, Pleus S, Link M, Haug C. System accuracy evaluation of 43 blood glucose monitoring systems for self-monitoring of blood glucose according to DIN EN ISO 15197. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6: 1060-75.

Gambino R, Piscitelli J, Ackattupathil TA, Theriault JL, Andrin RD, Sanfilippo ML, Etienne M. Acidification of blood is superior to sodium fluoride alone as an inhibitor of glycolysis. *Clin Chem* 2009; 55: 1019-21.

Gochman N, Ryan WT, Sterling RE, Widdowson GM. Interlaboratory comparison of enzymatic methods for serum glucose determination. Clin Chem 1975; 21: 356-61.

Gough DA, Botvinick EL. Reservations on the use of error grid analysis for the validation of blood glucose assays. Diabetes Care 1997; 20: 1034-6.

Gutman S. The role of Food and Drug Administration regulation of in vitro diagnostic devices—applications to genetics testing. Clin Chem 1999; 45: 746-9.

Hafner M, Zini E, Danninger A, Benkö R, Riond B, Reusch CE Vergleich von zwei portablen Glukosemessgeräten (AlphaTRAK[®] und g-Pet[®]) für den Gebrauch bei Hund und Katze. 20. Jahrestagung der FG „Innere Medizin und klinische Labordiagnostik“ der DVG (InnLab) in Göttingen, Deutschland. Ed Kleintiere TP. Schattauer Verlag, 2012; 1: 9.

Hartmann K. (1990) Referenzbereiche in der Labordiagnostik der Katze [Dissertation]. In: Tierärztliche Fakultät. Ludwig-Maximilians-Universität, München.

Harvey JW, Kaneko JJ. Glucose metabolism of mammalian erythrocytes. J Cell Physiol 1976; 89: 219-24.

Holtkamp HC, Verhoef NJ, Leijnse B. The difference between the glucose concentrations in plasma and whole blood. Clin Chim Acta 1975; 59: 41-9.

Institute CaLS. Point-of-care blood glucose testing in acute and chronic care facilities. Approved Guideline. 2013: <http://www.clsi.org/>. 13.04.2013.

Jacobsen JO, Jensen AL. Comparison of haematological analyses of blood taken from the cephalic and marginal ear veins in cats. J Small Anim Pract 1998; 39: 94-5.

Jensen AL, Kjelgaard-Hansen M. Method comparison in the clinical laboratory. *Vet Clin Pathol* 2006; 35: 276-86.

Johnson BM, Fry MM, Flatland B, Kirk CA. Comparison of a human portable blood glucose meter, veterinary portable blood glucose meter, and automated chemistry analyzer for measurement of blood glucose concentrations in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2009; 235: 1309-13.

Joseph RJ, Allyson K, Graves TK, Rondeau MJ, Peterson ME. Evaluation of two reagent strips and three reflectance meters for rapid determination of blood glucose concentrations. *J Vet Intern Med* 1987; 1: 170-4.

Kley S, Casella M, Reusch CE. Evaluation of long-term home monitoring of blood glucose concentrations in cats with diabetes mellitus: 26 cases (1999-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2004; 225: 261-6.

Kuwa K, Nakayama T, Hoshino T, Tominaga M. Relationships of glucose concentrations in capillary whole blood, venous whole blood and venous plasma. *Clin Chim Acta* 2001; 307: 187-92.

Laluha P, Gerber B, Lalahova D, Boretta FS, Reusch CE. Stress hyperglycemia in sick cats: a retrospective study over 4 years. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2004; 146: 375-83.

Link KR, Rand JS, Hendrikz JK. Evaluation of a simplified intravenous glucose tolerance test and a reflectance glucose meter for use in cats. *Vet Rec* 1997; 140: 253-6.

Lippert AC, Fulton RB, Jr., Parr AM. A retrospective study of the use of total parenteral nutrition in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 52-64.

Miller E. Long-term monitoring of the diabetic dog and cat. Clinical signs, serial blood glucose determinations, urine glucose, and glycated blood proteins. *Vet*

Clin North Am Small Anim Pract 1995; 25: 571-84.

Nelson R. Stress hyperglycemia and diabetes mellitus in cats. J Vet Intern Med 2002; 16: 121-2.

Ng R, Brazg R, Hughes K, Martin P, Coard J, Toffaletti J, McDonnell E, Taylor E, Farrell L, Patel M, Ward J, Chen T, Alva S. Clinical evaluation of the FreeStyle Precision Pro system. Clin Chim Acta 2013: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898113001125>. 01.04.2013.

Normung Df. CE Kennzeichnung. <http://www.din.de/cmd?cmsrubid=47436&menurubricid=47436&level=tpl-unterrubrik&cmssubrubid=47435&menuid=47421&languageid=de&menusubrubid=47435&cmsareaid=47421>. 01.04.2013.

Opitz M. Stress hyperglycemia in cats. Berl Munch Tierarztl Wochenschr 1990; 103: 151-8.

Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, Ginsberg BH. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. Diabetes Care 2000; 23: 1143-8.

Parlament E, Union RdE. Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über in-vitro-Diagnostika. 1998: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1998:331:0001:0037:DE:PDF>. 01.04.2013.

Passey RB, Gillum RL, Fuller JB, Urry FM, Giles ML. Evaluation and comparison of 10 glucose methods and the reference method recommended in the proposed product class standard (1974). Clin Chem 1977; 23: 131-9.

Pelletier O, Arratoon C. Precision of glucose measurements in control sera by isotope dilution/mass spectrometry: proposed definitive method compared with a reference method. Clin Chem 1987; 33: 1397-402.

Priya M, Mohan Anjana R, Pradeepa R, Jayashri R, Deepa M, Bhansali A, Mohan V. Comparison of capillary whole blood versus venous plasma glucose estimations in screening for diabetes mellitus in epidemiological studies in developing countries. Diabetes Technol Ther 2011; 13: 586-91.

Rand JS, Kinnaird E, Baglioni A, Blackshaw J, Priest J. Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. J Vet Intern Med 2002; 16: 123-32.

Rand JS, Fleeman LM, Farrow HA, Appleton DJ, Lederer R. Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? J Nutr 2004; 134: 2072S-80S.

Reusch, Wess G, Casella. Home monitoring of blood glucose concentration in the management of diabetes mellitus. 2001;

Reusch CE, Kley S, Casella M. Home monitoring of the diabetic cat. J Feline Med Surg 2006; 8: 119-27.

Roomp K, Rand J. Intensive blood glucose control is safe and effective in diabetic cats using home monitoring and treatment with glargine. J Feline Med Surg 2009; 11: 668-82.

Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem 2011; 57: e1-e47.

Schrot RJ, Patel KT, Foulis P. Evaluation of inaccuracies in the measurement of glycemia in the laboratory, by glucose meters, and through measurement of

hemoglobin A1c. *Clinical Diabetes* 2007; 25: 43-9.

Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 1995; 332: 1144-52.

Stahl M, Brandslund I, Jorgensen LG, Hyltoft Petersen P, Borch-Johnsen K, de Fine Olivarius N. Can capillary whole blood glucose and venous plasma glucose measurements be used interchangeably in diagnosis of diabetes mellitus? *Scand J Clin Lab Invest* 2002; 62: 159-66.

Stahl M, Brandslund I. Measurement of glucose content in plasma from capillary blood in diagnosis of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2003; 63: 431-40.

Standardisation IOo. In vitro diagnostic test systems-requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. 2013: http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=54976. 13.04.2013.

Standardization IOf. In vitro diagnostic test systems-Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus (ISO 15197:2003). 2003: <http://emedial.bsb-muenchen.de/han/PUBMED2/www.slideshare.net/saccharun/iso-15197-ge>. 01.04.2013.

Steffes MW, Sacks DB. Measurement of circulating glucose concentrations: the time is now for consistency among methods and types of samples. *Clin Chem* 2005; 51: 1569-70.

Tang Z, Du X, Louie RF, Kost GJ. Effects of pH on glucose measurements with handheld glucose meters and a portable glucose analyzer for point-of-care testing. *Arch Pathol Lab Med* 2000a; 124: 577-82.

Tang Z, Lee JH, Louie RF, Kost GJ. Effects of different hematocrit levels on glucose measurements with handheld meters for point-of-care testing. *Arch Pathol Lab Med* 2000b; 124: 1135-40.

Tang Z, Louie RF, Lee JH, Lee DM, Miller EE, Kost GJ. Oxygen effects on glucose meter measurements with glucose dehydrogenase- and oxidase-based test strips for point-of-care testing. *Crit Care Med* 2001; 29: 1062-70.

Technical Committee ISO/TC 212 Cltaivdts International Standard ISO 15197:2013 In vitro diagnostic test systems-Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Ed Standardisation IOF. Beuth Verlag, Geneva, Switzerland, 2013.

Thompson MD, Taylor SM, Adams VJ, Waldner CL, Feldman EC. Comparison of glucose concentrations in blood samples obtained with a marginal ear vein nick technique versus from a peripheral vein in healthy cats and cats with diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221: 389-92.

Trajanoski Z, Brunner GA, Gfrerer RJ, Wach P, Pieber TR. Accuracy of home blood glucose meters during hypoglycemia. *Diabetes Care* 1996; 19: 1412-5.

Trinder P. Determination of blood glucose using 4-amino phenazone as oxygen acceptor. *J Clin Pathol* 1969; 22: 246.

Van de Maele I, Rogier N, Daminet S. Retrospective study of owners' perception on home monitoring of blood glucose in diabetic dogs and cats. *Can Vet J* 2005; 46: 718-23.

Walsh J, Roberts R, Vigersky RA, Schwartz F. New Criteria for Assessing the Accuracy of Blood Glucose Monitors meeting, October 28, 2011. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6: 466-74.

Weber C, Neeser K. Glucose information for tight glycemic control: different methods with different challenges. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4: 1269-75.

Weingart C, Lotz F, Kohn B. Validation of a portable hand-held whole-blood ketone meter for use in cats. *Vet Clin Pathol* 2012a; 41: 114-8.

Weingart C, Lotz F, Kohn B. Measurement of beta-hydroxybutyrate in cats with nonketotic diabetes mellitus, diabetic ketosis, and diabetic ketoacidosis. *J Vet Diagn Invest* 2012b; 24: 295-300.

Wess G, Reusch C. Assessment of five portable blood glucose meters for use in cats. *Am J Vet Res* 2000a; 61: 1587-92.

Wess G, Reusch C. Capillary blood sampling from the ear of dogs and cats and use of portable meters to measure glucose concentration. *J Small Anim Pract* 2000b; 41: 60-6.

Wess G, Reusch C. Evaluation of five portable blood glucose meters for use in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2000c; 216: 203-9.

Westgard JO, Carey RN, Wold S. Criteria for judging precision and accuracy in method development and evaluation. *Clin Chem* 1974; 20: 825-33.

Wiener K. The effect of haematocrit on reagent strip tests for glucose. *Diabet Med* 1991; 8: 172-5.

Wiener K. Whole blood glucose: what are we actually measuring? *Ann Clin Biochem* 1995; 32 (Pt 1): 1-8.

Yum SI, Roe J. Capillary blood sampling for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Technol Ther* 1999; 1: 29-37.

Zeugswetter F, Bensch T, Pagitz M. Validierung des tragbaren Blutzuckermessgerätes FreeStyle Freedom bei Katzen. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* 2007; 5-6: 143-8.

Zeugswetter F, Benesch T. Glucocard TM X-Meter: A small volume portable glucometer for home blood testing in cats. In: 18th ECVIM-CA Congress, Ghent, Belgium, 2008 [Poster].

Zeugswetter F, Handl S, Iben C, Schwendenwein I. Efficacy of plasma beta-hydroxybutyrate concentration as a marker for diabetes mellitus in acutely sick cats. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 300-5.

Zeugswetter FK, Rebuzzi L. Point-of-care beta-hydroxybutyrate measurement for the diagnosis of feline diabetic ketoacidaemia. *J Small Anim Pract* 2012; 53: 328-31.

Zini E, Moretti S, Tschuor F, Reusch CE. Evaluation of a new portable glucose meter designed for the use in cats. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2009; 151: 448-51.

IX. DANKSAGUNG

Hiermit bedanke ich mich bei allen, die mich bei der Fertigstellung meiner Doktorarbeit und in der Zeit als Doktorandin begleitet und unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann, die mir die Anfertigung meiner Doktorarbeit und die Mitarbeit als Tierärztin in der Medizinischen Kleintierklinik ermöglicht hat. Ich bedanke mich für ihre Korrekturvorschläge während der Verfassung dieser Arbeit.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meiner Betreuerin, Frau Dr. Astrid Wehner, die mir stets zur Seite stand und mich geduldig und unermüdlich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt hat. Ihre fachliche Beratung und die hervorragende Betreuung waren mir eine große Hilfe.

Bei Herr Dr. PD Sven Reese bedanke ich mich für das außerordentliche Engagement und die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Allen Kollegen in der Medizinischen Kleintierklinik danke ich für die Hilfe bei der Sammlung und Bearbeitung meiner Proben und für die lehr- und erlebnisreiche gemeinsame Zeit.

Danke an meine Nachbarin Marina Mezger für die hilfreichen Tipps bei der Bearbeitung meiner Diagramme in Excel.

Ein besonderer Dank gilt meiner Vermieterin Marion Tamura-Ikeda, die mir während meiner Doktorarbeit nicht nur ein gemütliches Zuhause zur Verfügung gestellt hat, sondern auch durch ihre Fürsorge und ihre aufbauende Art zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen hat.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei all meinen Freunden und meinen Mädels für ihre Motivation, ihre Unterstützung in allen Lebenslagen und die Freude in den gemeinsam verbrachten Pausen.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie für ihr Verständnis, ihre unerschöpfliche Geduld und ihre liebevolle Unterstützung, ohne die ich nie so weit gekommen wäre.